REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂȚILOR DE ȘTIINȚE MEDICALE DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

VIAȚA MEDICALĂ

COLEGIUL DE REDACȚIE :

Redactor responsabil : prof. M. VOICULESCU
Redactor responsabil adjunct: dr. R. MOISA
Secretari de redacție : dr. L. GHERASIM
dr. L. PĂUN
dr. E. A. POPESCU

MEMBRI :

Conf. GH. BĂCANU (Timișoara), dr. L. BĂLUȘ, dr. D. BELLOIU, dr. GH. BUCUR, dr. AL. CALOMFIRESCU, dr. S. CARĂUȘU (Galați), conf. FL. CĂRUNTU, dr. D. DRĂGHICI, dr. C. DIMITRIU, dr. H. FELLER (Iași), dr. R. GEIB, dr. V. MAIORESCU (Suceava), conf. S. MĂNESCU, prof. GH. PANAITESCU, prof. A. PĂUNESCU-PODEANU, conf. R. VLAICU (Cluj), conf. E. SEROPIAN, conf. I. STAMATOIU, dr. E. TRUȚĂ (Tg. Mureș), dr. D. VELCOVICI

Vol. XIX 16 25 august 1972

CONTENTS

Page

• **EDITORIAL**

Criteria for Assessing the Quality of Work in a Hospital 721

• **GENERAL REPORTS**

Anca Valeriu — *The Mechanism of Action of Antibiotics. Present Data* 723

• **CLINICAL AND LABORATORY STUDIES**

P. Lepădat — *Intestinal Allergic Infarct* . . . 733

• **TOPICS BROUGHT UP-TO-DATE**

D. Rebedea — *Duodenitis* 737
J. Bittner — *Alimentary Toxiinfections with C. perfringens* 743

• **THERAPEUTICS**

L. Păun — *L. DOPA in the Treatment of Hepatic Coma* 755

• **TOPICS OF THE DAY**

P. Diosi — *Actualities in the Cytomegalic Inclusion Disease* 757

• **PANORAMA OF ITALIAN MEDICINE**

• **REVIEWS**

• **REPORTS**

SOMMAIRE

Page

• **EDITORIAL**

Critères pour la qualité du travail d'un hôpital. 721

• **REVUE GÉNÉRALE**

Anca Valeriu — *Le mécanisme d'action des antibiotiques. Données actuelles* 723

• **ÉTUDES CLINIQUES ET DE LABORATOIRE**

P. Lepădat — *L'infarctus allergique intestinal.* 733

• **RÉACTUALISATIONS**

D. Rebedea — *Les duodénites* 737
J. Bittner — *Les toxi-infections alimentaires à Cl. perfringens* 743

• **THÉRAPEUTIQUE**

L. Păun — *L'emploi de L. DOPA dans le traitement du coma hépatique* 755

• **ACTUALITÉS**

P. Diosi — *Actualités concernant la maladie cytomégalique* 757

• **PANORAMA DE LA MÉDECINE ITALIENNE**

• **ANALYSES**

• **COMPTES RENDUS**

Scanned with OKEN Scanner

Volumul XIX August 1972

VIAŢA MEDICALĂ

REVISTĂ A UNIUNII SOCIETĂŢILOR DE ŞTIINŢE MEDICALE
DIN REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Redacţia: Bucureşti, str. Progresului nr. 8 — 10, Sectorul VII — Telefon: 13.89.73

16

Pag. 721 — 768

EDITORIAL

Criterii pentru calitatea muncii unui spital

În ultimul timp a apărut tot mai necesar controlul calităţii muncii serviciilor medicale, ţinînd seama că deţinerea unui înalt standard de calitate este de o importanţă decisivă pentru asistenţa medicală. Este de datoria medicinei însăşi să-şi facă, în acest scop, analize autocritice şi care, efectuate în interiorul său, *intraprofesional*, nu vor submina încrederea publicului în posibilităţile artei şi ştiinţei medicale. „Numai dacă medicina demonstrează, regulat şi deschis, publicului că îşi menţine competenţa profesională şi conduita etică, atunci va putea să se autoconducă" — se spunea recent într-o revistă medicală.

Recunoscînd această necesitate, indispensabilă pentru progresul activităţii medicale, se ridică însă o serie de dificultăţi care trebuie depăşite :

— *lipsa unor criterii reprezentative, obiective şi verificate pentru aprecierea calităţii activităţii medicale (1) ;*

— *pericolul alunecării către o metodologie predominant tehnocratică şi birocratică pentru aprecierea acestei activităţi ;*

— *nu totdeauna cei ce fac aprecierile posedă şi competenţa cea mai înaltă.*

Referindu-ne numai la prima problemă, aceea a stabilirii criteriilor de apreciere a calităţii activităţii medicale, trebuie să recunoaştem cît de complexă şi de dificilă este această evaluare, în comparaţie cu controlul calităţii în uzine şi alte întreprinderi şi instituţii.

Este vorba nu numai de alegerea unor criterii corespunzătoare de judecată, dar şi de întreaga metodologie de lucru, de durata acţiunii de observare, de ponderea ce se acordă fiecărui criteriu de judecată, de existenţa a multor elemente variabile, precum şi de alte elemente care nu pot fi cantificate pentru stabilirea nivelului de calitate. Astfel este extrem de important, *în judecarea calităţii activităţii unui spital, de a se aprecia cum se realizează acea triplă joncţiune între : asistenţa medicală* (responsabilitatea clinică), *învăţămînt* (preocuparea de perfecţionare, formarea de „şcoală medicală"), şi *cercetare* (gîndirea ştiinţifică, preocupări de inovaţie), care, în ansamblu, conferă un important criteriu de siguranţă pentru calitatea actuală şi viitoare a spitalului. În fapt, aceasta reprezintă însăşi linia fundamentală de orientare în ţara noastră pentru *realizarea unei unităţi tot mai strînse între învăţămînt, cercetare şi producţie.*

„Gîndirea ştiinţifică trebuie să aparţină ca o responsabilitate majoră tuturor medicilor" (2) ; dar, cum se poate constata aceasta de către o comisie, în scurt timp ?

Tot atît de importantă este stabilirea *modului cum se reflectă în teritoriul arondat activitatea spitalului respectiv.* Ce criterii luăm în acest scop ? scăderea morbidităţii şi a mortalităţii ? creşterea nivelului de igienă, de viaţă, alimentar etc. ? (dacă considerăm că spitalul trebuie să fie şi un centru de învăţare a păstrării sănătăţii).

Datorită acestor dificultăţi reale, există tendinţa ca în acţiunile de control sanitar să se recurgă la criterii, deseori de suprafaţă şi frecvent birocratice. Desigur, *nu contestă nimeni valoarea consemnării, a efectuării corecte a actelor scrise medicale.* Se poate spune că fiecare dosar medical este un adevărat document ştiinţific şi medicolegal, putînd fi apreciat „tot atît de important ca un articol publicat într-o revistă sau un capitol al unui tratat" (3). Dar nu trebuie ca această activitate de consemnare

Scanned with OKEN Scanner

să capete o pondere atît de mare, încît să ocupe o mare parte a timpului medicului, şi pe de altă parte, trebuie apreciat şi ce muncă şi de ce valoare de concepţie se află în spatele acestor documente scrise. În nici un caz, cei ce apreciază nu vor trebui să recurgă numai la criteriile de suprafaţă ale activităţii unui spital, făcînd aprecieri numai după starea condicilor şi a altor documente scrise.

Dintre criteriile cărora trebuie să li se acorde mai multă importanţă, cu privire la activitatea spitalului, mai multă pondere în judecarea acesteia, vom cita următoarele :

Selectarea cazurilor indicate pentru internare constituie incontestabil *un criteriu pentru calitatea filtrului de internări al serviciului de consultaţii al spitalului.* În acest spirit nu se mai poate concepe o separare între spital şi policlinica sa, acelaşi nivel calitativ şi concepţie ştiinţifică trebuind să existe în ambele, printr-o „transfuzie" continuă şi în dublu sens.

Calitatea diagnosticului este un criteriu de bază al aprecierii activităţii. Dar aici contează nu numai corectitudinea diagnozei, ci şi *rapiditatea* fixării acesteia, ţinînd seama de cazurile urgente şi plasarea lor în unitatea de terapie intensivă a secţiei. Într-un spital de boli acute şi într-o unitate de terapie intensivă, urmărirea, pe ore, a procedurilor de diagnostic prezintă o importanţă esenţială, aplicarea ştampilei de „urgenţă" pe foaia de internare fiind numai o sesizare a începutului acţiunii. Dar şi în cazurile fără urgenţă imediată, *contează durata de timp în care se pune diagnosticul,* deoarece un ritm încetinit afectează prin durata lungă a internării atît economicitatea spitalului cît şi psihicul bolnavului.

În analiza diagnozelor trebuie apreciată şi corectitudinea ştiinţifică a recunoaşterii imposibilităţii, de a fixa uneori un diagnostic în timpul spitalizării, formulat ca atare la externare („stare febrilă de etiologie neprecizată" etc.), în locul unui diagnostic de circumstanţă. Urmărirea şi rechemarea acestor bolnavi pentru fixarea în timp a diagnozei constituie un act de onoare al unui spital.

Felul şi ponderea procedurilor de diagnostic al explorărilor cu metode paraclinice constituie un alt capitol important, în care trebuie să se remarce nu numai prezenţa sau absenţa metodelor moderne, dar şi abuzul de explorări în detrimentul securităţii bolnavilor. *Calitatea activităţii laboratoarelor* se apreciază desigur prin acurateţea rezultatelor, prin rapiditatea furnizării lor, prin alegerea metodelor de lucru în funcţie de progresul tehnic şi controlul activităţii prin standardele internaţionale de laborator ; dar aici trebuie analizate şi stilul de muncă şi colaborarea clinician-laborator, *care în nici un caz nu trebuie să fie birocratică,* ci în sensul legăturii *„feed-back".*

Calitatea terapeuticii constituie un alt capitol major de analiză a unui spital. Pentru ca judecata să fie eficientă, este necesar ca să se fixeze circa 50 de entităţi morbide, care să fie cercetate pe baza unui chestionar fixat (4). În acest cadru, pe lîngă problema medicaţiei (criterii ştiinţifice ori abuzuri), la capitolul de onoare al calităţii unui spital se situează şi *dietetica,* privită atît organizatoric, dar mai ales ştiinţific, calitativ.

Aspectele iatrogene, generate prin şederea în spital (infecţii interioare, boli medicamentoase, psihoze de spital), implică multă responsabilitate, în capitolul aspectelor negative. De acest aspect se leagă *condiţiile fundamentale* ale *igienei de spital,* ale calităţii dezinfecţiei, iar *tehnica aseptică* trebuie cercetată în toate procedurile medicale şi în orice spital (nu numai în sala de operaţie ori în spitalele de boli infecţioase).

Economicitatea criteriilor medicale constituie un capitol extrem de important (5) în care însă criteriile nu trebuie să afecteze securitatea bolnavilor, evitîndu-se confuzia dintre economicitate (obţinerea aceloraşi rezultate foarte bune cu un cost mai mic) şi economiile rău înţelese. Medicul rămîne însă un ordonator al cheltuielilor colectivităţii şi nu trebuie uitat că o zi mai puţin de şedere în spital, de bolnav, poate să înscrie 115 000 de bolnavi mai mult spitalizaţi, într-un an, într-o ţară ca Franţa (6). În acelaşi timp, trebuie avută în vedere creşterea eficienţei asistenţei medicale prin utilizarea serviciilor ambulatorii în diagnostic şi terapie, cu consecinţa reducerii numărului de spitalizări.

O apreciere favorabilă rezultă şi din *ingeniozitatea în modernizarea clădirilor vechi de spital,* soluţie prin care se poate creşte notabil şi adapta la cerinţele moderne funcţionalitatea unui spital (7). Ca exemple expresive în acest sens putem cita admirabilul spital rural modernizat din Tutova (pe drumul Bîrladului) prin eforturile directorului respectiv, ca şi adaptarea unui pavilion vechi din Spitalul de boli infecţioase „Colentina", ca pavilion de terapie intensivă, cu rezultate funcţionale excelente.

Un criteriu important al aprecierii îl constituie şi *locul informaticii în spital,* calitatea documentării medicilor, dezvoltarea bibliotecii spitalului.

În fine, ceea ce este cel mai greu de apreciat, dar extrem de important, *umanismul spitalului :* stilul de muncă al colectivului, ataşamentul de bolnavi, conversaţia aleasă şi adecvată, deontologia medicală în accepţiunea sa cea mai înaltă.

Acestea sînt cîteva aspecte mai importante ale aprecierii calităţii unui spital, expuse succint, dar care merită o dezvoltare mai detaliată.

Prof. dr. doc. *M. Voiculescu*

(Bibliografia la p. 732)

Scanned with OKEN Scanner

REFERATE GENERALE

Mecanismul acțiunii antibioticelor

Date actuale

ANCA VALERIU

Clinica I boli infecțioase „Colentina"
(director: prof. M. Voiculescu)

În domeniul chimioterapiei antimicrobiene *nu* au avut loc evenimente cruciale în ultimii ani, cu excepția achizițiilor recente legate de elucidarea mecanismelor de acțiune a multor agenți antimicrobieni. Aceste mecanisme pot fi privite din trei unghiuri : molecular sau subcelular, celular și biologic. Cunoașterea mecanismelor moleculare și celulare ale acțiunii antimicrobiene a crescut exponențial în ultimii ani, cercetări multilaterale fiind continuate și în prezent. Acest progres a mers paralel cu achizițiile dobîndite asupra replicării informației genetice în sinteza proteinelor specifice (16). În al doilea rînd, informațiile recente asupra structurii moleculare, biochimice, cît și a anatomiei celulei bacteriene, au furnizat date esențiale pentru explicarea modului intim de acțiune a antibioticelor, „țintit" asupra anumitor structuri fundamentale bacteriene (1).

Considerăm utilă, în acest sens, prezentarea unor date sumare actuale asupra structurii celulei bacteriene.

ANATOMIA ȘI FIZIOLOGIA CELULEI BACTERIENE

Bacteriile, ființe unicelulare, comportă patru structuri fundamentale permanente (fig. 1), asupra cărora se exercită și acțiunea antibioticelor (12, 13, 14).

1) *Peretele celular (cell wall* al anglo-saxonilor) este o structură proprie bacteriilor, care limitează celula la exterior, jucînd un rol deosebit de important. Fiind un înveliș rigid, consistent, conferă forma caracteristică a bacteriei, așa-numita „structură bazală" ; în același timp, prin elasticitatea și dispoziția sa structurală, formează o rețea destul de laxă, care poate permite și pătrunderea unor antibiotice în celula bacteriană.

Compoziția sa este caracteristică, variind după speciile microbiene, ceea ce conferă și proprietățile antigenice proprii germenilor.

Natura peretelui bacterian este complet diferită la bacteriile gram pozitive și negative, ceea ce permite să se explice diferențele acestor două categorii de germeni. Astfel, *bacteriile grampozitive* posedă un perete celular cu o grosime mai importantă, de 15—20 mμ, cu o structură *„de bază"* foarte bogată în mucopolizaharide (mucocomplexe) (12) (N-acetilglucozamina și acid acetilmuramic), legate cu acizi teichoici și ribonucleat Mg (13). Mucocomplexele constituie o trama continuă .conținînd acizi aminați în număr puțin variat, fără proteine, doar polipeptide. În interiorul acestor bacterii se realizează o presiune osmotică de circa 20 atmosfere.

Peretele bacterian al bacililor *gramnegativi* este de o grosime mai mică, 10—15 mμ (12), sărac în mucopeptide, conținînd lipopolizaharide și lipoproteine, fără ribonucleat Mg și acizi teichoici. Lipidele se află în cantitate mai mare, pînă la 20% ; natura acizilor aminați constituenți este foarte variată. La acești germeni peretele celular este alcătuit din 3 straturi, cele două externe sînt respectiv lipoprotidice și lipopolizaharidice, în timp ce stratul intern este constituit din unități proteinice izodiametrice, legate prin lanțuri de mucocomplexe (12).

Se pare că *peretele bacterian* este sintetizat în *3 faze :*

— elaborarea citoplasmică a unui glicopeptid pornind de la un precurssor, uridindifosfoacetilglucozamina ;

— trecerea membranei citoplasmatice ;

— fixarea prin legături oxidice pe polimerul preformat al peretelui bacterian (12).

Presiunea interioară care se realizează la bacilii gramnegativi este de ordinul 4 atmosfere (fig. 2). Aceste diferențe de presiune osmotică bacteriană interioară, au implicații practice semnificative, influențează și condițiile de penetrabilitate în bacterii, pătrunderea antibioticului în celula bacteriană reprezentînd prima condiție a activității unui produs.

Deși modul de acțiune al oricărui antibiotic este esențial același față de germenii grampozitivi și negativi, există diferențe substanțiale între prima și a doua categorie de germeni în ceea ce privește *condițiile de penetrabilitate* ale antibioticelor (12, 13). Dunnick și colab. (8) stabilesc o corelație directă între conținutul lipidic al membranei bacteriene și rezistența la antibiotice. Legătura directă între prezența

membranei celulare — cu constituția sa chimică specială și îndeosebi prezența ribonucleatului de Mg — se constată mai ales la polimixină, inactivă pe germenii gram pozitivi și extrem de eficientă pe cei gramnegativi, unde acest ultim constituent celular lipsește (8).

2) *Membrana citoplasmatică* constituie al doilea înveliș bacterian, mai subțire, mai delicat, care reglează schimburile cu mediul extrabacterian, fiind o membrană selectivă. Conține aproape tot echipamentul enzimatic

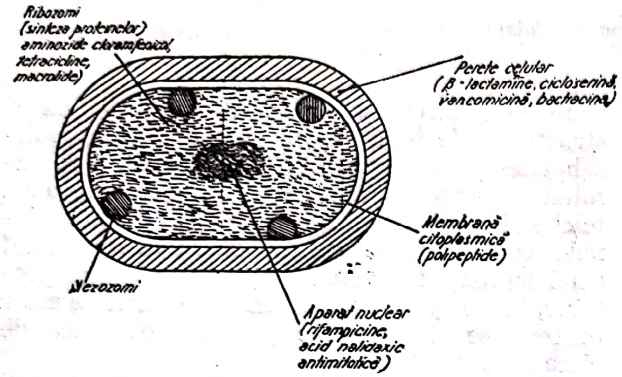

Fig. 1. — Prezentarea schematică a structurii celulei bacteriene, cu indicarea modului de acțiune a principalelor antibiotice (adaptat după Lorrain, 14).

al celulei bacteriene. Fiind lipofilă, pe lîngă rolul esențial în nutriția, respirația și menținerea echilibrului osmotic al citoplasmei bacteriene, joacă un rol important și în penetrarea antibioticelor în bacterie.

3) *Citoplasma* constituie sediul unui metabolism intens, comportă substanțe de rezervă, enzime, mezozomi și ribozomi (cu ARN).

— *Mezozomii* reprezintă corpi intracitoplasmatici conectați cu membrana citoplasmatică, ca și aceasta fiind sediul celor mai multe enzime.

— *Ribozomii,* corpusculi de formă sferică inegală, cu diametrul 100—300 Å cu coeficient de sedimentare diferit : 30, 50, 70 și 100 unități Svedberg (S), constituie sediul proteinelor. Microscopia electronică și ultracentrifugarea specifică arată predominanța subunităților 30 și 50 S (9). Ribozomii conțin aproape tot ARN celular (80—90%), o mică parte ARN solubil sau de *transfer* (ARNt), cu rolul de a transfera aminoacizii la locurile de sinteză a proteinelor (ribozomi) și ARN mesager (ARNm) care transportă informația genetică de la ADN la ribozomi.

4. *Aparatul nuclear* (echivalentul nuclear) este de fapt un fals nucleu, lipsindu-i membrana nucleară. Este reprezentat printr-un filament unic, continuu și circular, constituit dintr-un dublu lanț de ADN, rulat sub formă de elice, un singur cromozom dispus în fibrile. Acest ADN conține totalitatea patrimoniului genetic, putînd fi considerat ca „ordinatorul" care reglează toate activitățile celulei bacteriene (14).

CONDIȚIILE GENERALE ALE ACTIVITĂȚII ANTIBIOTICELOR

Eficacitatea terapeutică a agenților antimicrobieni este realizată printr-o acțiune directă a acestor produse asupra bacteriilor de la nivelul focarului infecțios. Aceasta presupune o

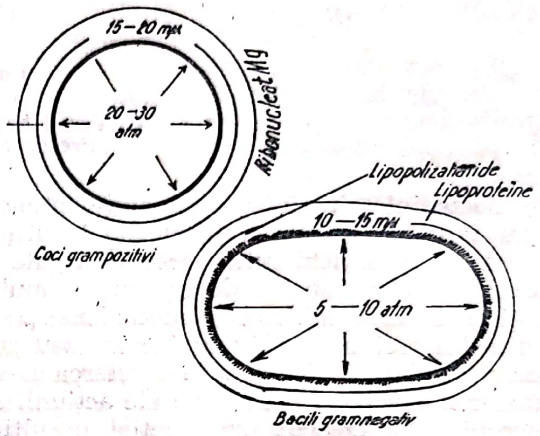

Fig. 2. — Anatomia comparată a cocilor grampozitivi și bacililor gramnegativi (adaptat după Lorian, 13).

bună difuziune tisulară, care depinde în mare măsură și de metabolismul individual al fiecărui antibiotic. Activitatea acestuia asupra celulelor bacteriene necesită un anumit interval de timp pentru a se exercita, spre deosebire de antiseptice care au o acțiune instantanee, independentă de activitatea metabolică a bacteriilor. Aceasta explică în mare parte și lipsa de acțiune a antibioticelor față de virusuri, care nu au un metabolism specific (14).

Pentru a se realiza o bună eficacitate a activității antibioticelor este necesară îndeplinirea următoarelor condiții :

— pătrunderea în interiorul celulei bacteriene, prin străbaterea celor două membrane celulare ;

— fixarea pe o „țintă" corespunzătoare unui mecanism vital al bacteriei, perturbîndu-se astfel funcția acesteia ;

— condiția de a rezista la enzimele secretate de respectivele bacterii (14).

PĂTRUNDEREA ANTIBIOTICELOR ÎN BACTERIE

Pătrunderea se efectuează la nivelul membranei citoplasmatice (la interiorul sau exteriorul ei), sediu unde se va exercita activitatea antibacteriană. Pătrunderea depinde de calitățile bacteriei, sensibilă sau rezistentă, cît și de fiecare produs antibacterian în parte (18).

a) Se poate efectua rapid și constant, indiferent de concentrație și de timpul de contact, ca în cazul penicilinelor. Penicilinele rămîn pe membrana citoplasmatică, sediu și al enzimei transpeptidazice, pe care ele o inactivează, realizînd o pătrundere *limitată* (2, 22).

Scanned with OKEN Scanner

b) Pătrundere *liberă*, fără nici un mecanism de reglare, realizînd o concentrație intracelulară proporțională cu cea din mediul extern : streptomicină, cloramfenicol, tetracicline, novobiocină etc.

c) Pătrundere cu acumulare *progresivă* (unele macrolide), ajungînd la efecte toxice pentru celula microbiană, după cîteva ore de acțiune.

d) Pătrundere în prezența unui *sterol în membrană :* antibioticele poliene antifungice (16).

CONSECINȚELE PĂTRUNDERII ȘI ACȚIUNII ANTIBIOTICELOR ÎN BACTERIE

Acțiunea antibioticelor asupra germenilor sensibili poate să fie *bactericidă* sau *bacteriostatică :*

a) Acțiunea *bactericidă* este starea de distrugere a elementelor vitale celulare de către antibioticul respectiv. Unii autori definesc drept *bactericid* produsul la care (prin acțiunea sa) mai supraviețuiește un germen din zece mii de celule bacteriene (24).

Antibioticele *bactericide* sînt cele care acționează în primul rînd asupra peretelui celular sau membranei citoplasmatice, ori au un efect letal asupra sintezei proteinelor (1), interferînd în sinteza ARN și în special a ADN (tabelul I). Printre acestea se află betalactaminele (penicilinele și cefalosporinele), bacitracina, vancomicina, ristocetina, peptolidele (pristinamicina), polipeptidele (polimixinele), rifampicinele și aminoglicozidele (streptomicina, kanamicina, neomicina, gentamicina, paromomicina). Streptomicina și celelalte aminoglicozide (oligozaharide) afectează și ele sinteza proteinelor, însă modul lor de acțiune, în special pentru prima, este complex (după cum se va vedea și în capitolele următoare), alterînd deopotrivă și permeabilitatea membranei celulare, ele manifestînd astfel o acțiune *bactericidă.*

b) Acțiunea *bacteriostatică :* starea de „frînare" a funcțiilor metabolice celulare, atît cît se menține contactul cu antibioticul, ulterior germenii reluîndu-și dezvoltarea. Acțiunea de bacteriostază *in vivo* poate avea loc prin menținerea unor concentrații superioare CMI *in vitro* o durată suficientă de timp, în care germenii, în stare de rezistență scăzută, să fie făcuți inofensivi sau distruși prin propriile mecanisme de apărare ale organismului (2, 22, 24).

Antibioticele *bacteriostatice* interferează în sinteza proteică într-o fază mai precoce, rezultînd proteine modificate, insuficiente metabolismului celular. În această categorie se grupează macrolidele, cloramfenicolul, tetraciclinele, produsele antistafilococice ca : novobiocina, lincomicina, fucidina ș.a. (tabelul I).

MODALITĂȚILE ACȚIUNII ANTIBACTERIENE A ANTIBIOTICELOR

Modalitățile principale de acțiune a antibioticelor se referă la mecanismele lor moleculare (subcelulare) și celulare, legate direct de structurile anatomice bacteriene (13, 16). Fiecare antibiotic vizează prin acțiunea sa principală o anumită „țintă", corespunzătoare unei anumite structuri fundamentale, permanente

Tabelul I
(adaptat după Lacut)

Antibioticele antimicrobiene (principalele familii)
Activitatea bactericidă și bacteriostatică

Antibiotic	Bactericid	Bacteriostatic
1. Betalactamine (peniciline, cefalosporine)	+	
2. Aminozide (Oligozaharide)	+	
3. Polipeptide (polimixine, bacitracină etc.)	+	
4. Cloramfenicol		+
5. Tetracicline		+
6. Macrolidele „veritabile"		+
7. Antibioticele „înrudite" cu macrolidele (structură chimică variată) :		
Novobiocina		+
Lincomicina		+
Fucidina etc.		+
8. Peptolidele (pristinamicina)	+	
9. Rifampicinele	+	

bacteriene, ceea ce a permis și clasificarea produselor antimicrobiene în 4 grupuri. În prezent au fost determinate locurile de acțiune pentru toate produsele antimicrobiene (pe care le prezentăm în capitolul următor) (tabelul II) : 1) *peretele celular* ; 2) *membrana citoplasmatică ;* 3) *sinteza proteinelor (ribozomi)* ; 4) *ADN nuclear.*

1. *Antibioticele acționînd la nivelul peretelui celular*

a) Betalactaminele (peniciline și cefalosporine).

b) Vancomicina, cicloserina, ristocetina, bacitracina.

a) *Acțiunea betalactaminelor.* S-a constatat că acțiunea lor este condiționată de două proprietăți fundamentale ale bacteriilor :

— Prezența în peretele celular bacterian a componentului celular esențial în acest sens — *mucopeptidele ;*

Tabelul II
(adaptat după 13, 16, 18)

Clasificarea antibioticelor după modul şi sediul acţiunii

Grupele de antibiotice	Sediul şi mecanismul acţiunii	Antibiotice
1. Antibiotice cu acţiune asupra *peretelui celular*	Enzima transpeptidaza	Penicilinele (naturale şi semisintetice) Cefalosporinele
	Enzima glucopeptidsintetaza	Vancomicina Ristocilina Bacitracina
	Enzima alaninracemaza şi D-alanil-D-alaninsintetaza	Cicloserina
2. Antibiotice cu acţiune asupra *membranei citoplasmice*	Modifică bariera osmotică a membranei	Polimixina B Colistina
	Modifică funcţiile energetice ale membranei	Tirocidina Gramicidina
	Se leagă cu sterolii membranei fungice	Polienele antifungice
3. Inhibitori ai sintezei proteinelor la nivelul *ribozomului*	Ribozom (unitatea 50S) împiedicînd transferul aminoacidului de către ARNt	Cloramfenicolul Macrolidele Pristinamicina Lincomicina
	Perturbă legarea ARNt „încărcat" de ribozom	Tetraciclinele
	Ribozom (unitatea 30S) împiedicînd funcţia ARNm de ataşare pe ribozom	Streptomicina Gentamicina
	Blochează disocierea ARNt de ribozom	Kanamicina Neomicina
	Împiedică fixarea complexului ARNt — aminoacid pe ribozom	Puromicina
4. Inhibitori ai sintezei *acizilor nucleici*	Inhibă încorporarea precursorilor (de exemplu timina) în molecula de ADN	Acidul nalidixic Griseofulvina
	ADN-polimeraza ARN-polimeraza (inhibă sinteza ARNm)	Novobiocina Rifampicinele

Nu au fost incluşi în această clasificare metaboliţii analogi ca sulfoanamidele, PAS ş.a.

— Capacitatea germenului de a sintetiza, sau de a „învăţa" să sintetizeze, *enzimele hidrolitice* capabile să desfacă lanţul carbonil în molecula betalactamică (19).

Eficacitatea betalactaminelor asupra germenilor grampozitivi este legată tocmai de bogăţia în mucocomplexe a peretelui bacterian. Acesta are o structură originală, unică în lumea vieţuitoarelor, la producerea căreia contribuie numeroase enzime care reunesc acizii aminaţi. Elaborarea sa, după cum s-a arătat, debutează în citoplasmă, ajungînd la o macromoleculă enormă, mucocomplex, a cărei rezistenţă este asigurată prin punţi rigide, care unesc fragmentele, a căror formare — transpeptidare — depinde de enzima *transpeptidază*. Transpeptidaza este situată pe partea externă a membranei citoplasmatice, încît acţiunea penicilinelor asupra „ţintei" lor este independentă de permeabilitatea membranei citoplasmatice.

Betalactaminele acţionează pe etapa terminală a acestei sinteze parietale, printr-un fenomen de substituţie. Datorită asemănării structurale cu acidul aminat (alanina dipeptidică) pe care acţionează transpeptidaza, ele se fixează pe această enzimă, o blochează şi astfel inhibă formarea punţilor rigide (14).

Este cunoscut faptul că penicilinele acţionează asupra bacteriilor în plina fază de multiplicare activă, întrucît celulele în repaus *nu* se multiplică şi *nu* elaborează membrană celulară. Celula bacteriană în aceste circumstanţe, în procesul de diviziune îşi măreşte mult volumul citoplasmatic şi mucopeptidele se acumulează difuz în stratul rigid. La cocii grampozitiv are loc o acumulare de mucopeptide la

punctul de clivaj (13). Interferența esențială are loc tocmai în biosinteza mucopeptidelor conținînd riboză sau glucoză, care în proporții variabile formează peretele celular al mai multor specii patogene (13). Enzima acetilmuramidaza produce liza, erodînd peretele celular care devine insuficient, iar stratul său rigid nu mai constituie o protecție pentru celulă. Întrucît presiunea osmotică interioară este mai mare decît a mediului ambiant — în special la germenii grampozitiv — celula „explodează" în absența peretelui celular sau numai se deformează transformîndu-se în *protoplaști, sferoplaști,* care și ei la rîndul lor pot sfîrși prin a se „sparge" sub jocul presiunilor (14).

Este stabilit că protoplastele și formele „L" ale bacteriilor, cărora le lipsește peretele celular *nu* sînt afectate de către antibioticele betalactamice, iar penicilinele ca și lizozimul duc la formarea de celule fără perete celular — protoplaști — într-un mediu hiperton, însă de o manieră diferită. Astfel lizozimul atacă direct peretele bacterian dizolvîndu-l complet, pe cîtă vreme penicilinele interferează numai cu sinteza lui, lăsînd intactă sinteza proteinelor și a acizilor nucleici celulari. Restul celulei deci se poate dezvolta, iar tocmai această creștere celulară în afara peretelui bacterian protector, urmată de liza osmotică explică efectul bactericid al penicilinelor (18). Aceste celule nu sînt adevărați protoplaști, ci sferoplaști, care prin înlăturarea efectului acestui antibiotic își pot relua dezvoltarea în medii hipertone.

Germenii pot continua să supraviețuiască în timpul terapiei antiinfecțioase, ca protoplaști viabili în diferite puncte ale organismului: medulara renală, în colecții purulente etc., unde mediul este net hiperton.

În prezent există certitudinea că penicilinele acționează în aceeași măsură și asupra bacteriilor *gramnegative* (bacili), însă modul de răspuns este total diferit. Insensibilitatea bacililor gramnegativi este datorată nu unei lipse a enzimelor sensibile, dar probabil faptului că antibioticele nu pot pătrunde la „sediul" acestor enzime în celulele gramnegative. În acest sens, enzimele obținute din celulele intacte de *E. coli* se dovedesc la fel de sensibile ca și cele obținute din stafilococii sensibili (3).

La germenii gramnegativi predominînd alte elemente în structura peretelui celular, este posibil să se mențină soliditatea peretelui bacterian cu atît mai ușor, cu cît presiunea internă este la acești germeni numai de ordinul a 5 atmosfere. Deși penicilinele acționînd pe acești germeni asupra sintezei peretelui celular pot opri sinteza mucopeptidelor, ceilalți constituenți ai peretelui celular (predominanți la germenii gramnegativ), vor prezerva pentru o perioadă mai lungă de timp integritatea fizică și funcțională a peretelui celular, deci și a celulei bacteriene (13).

Rezistența germenilor la peniciline depinde de:

— existența unui perete celular cu structură diferită, ceea ce se aplică la specii ca: micobacterii, *Proteus, Pseudomonas,* streptobacili, stafilococi rezistenți la penicilină, cît și în al doilea rînd,

— producerea enzimelor inactivatoare, betalactam, acilaze și amilaze.

Prima enzimă este caracteristică stafilococicilor rezistenți și majorității bacililor gramnegativi. Acilazele și amidazele sînt găsite de asemenea la coliformi ca enzime constitutive, comportîndu-se în această privință ca betalactamaze, care pot inactiva atît penicilinele cît și cefalosporinele (19).

Penicilinele produc modificări morfologice asupra bacililor gramnegativi, aceștia crescînd mai lungi, apoi luînd o formă filamentoasă (observată încă din 1940), fără a exista însă o explicație pînă în prezent asupra inhibiției formării septurilor și diviziunii celulare, întrucît se permite sinteza unei cantități suficiente de material pentru a se produce peretele celular al formelor filamentoase.

Ampicilina, carbenicilina și *cefalosporinele* sînt de asemenea active pe germenii grampozitiv și gramnegativ, au însă o utilitate mai mare pentru bacilii gramnegativ, față de alte peniciline (3, 4). Diferența esențială — deși și rezistența la betalactamine poate juca un oarecare rol — constă în capacitatea pe care o au aceste antibiotice de a pătrunde stratul lipopolizaharidic al bacteriilor gramnegative (13).

b) *Vancomicina, cicloserina, bacitracina* acționează prin mecanisme vecine în stadii mai precoce ale sintezei parietale. Perkins (15) ca și Lorian (13) descriu o serie de analogii pentru antibioticele din acest subgrup. Astfel, —

— *Cicloserina,* care este un inhibitor competitiv pentru două reacții secvențiale catalizate de către alaninracemază și D-alanil-d-alaninsintetază, lipsește bacteriile de elementele necesare pentru sinteza precursorilor peretelui celular complet (uridinnucleotid) care reprezintă primul stadiu al sintezei peretelui celular.

— *Vancomicina, ristocetina, bacitracina* inhibă al doilea stadiu (adaosul unor noi pentapeptide la nivelul citoplasmei, interesînd și membrana citoplasmatică) (13).

Penicilinele și cefalosporinele, după cum s-a văzut, atacă al treilea stadiu și cel mai important al sintezei peretelui celular, tocmai formarea legăturilor rigide, oprind această etapă esențială (21).

Cicloserina, vancomicina și ristocetina acționează în *interiorul* membranei citoplasmatice, deci ele trebuie în prealabil să pătrundă pe

partea internă a peretelui celular pentru a fi capabile să acţioneze, deosebindu-se astfel de betalactamine, care nu sînt legate de permeabilitatea membranei citoplasmatice.

2. *Antibioticele acţionînd la nivelul membranei citoplasmatice*

a) Polipeptidele (polimixina B, polimixina E sau colistina, tirocidina etc.).

b) Amfotericina B, nistatina.

a) Antibioticele care acţionează asupra membranei citoplasmatice au o structură biochimică comună, fiind în majoritate polipep-

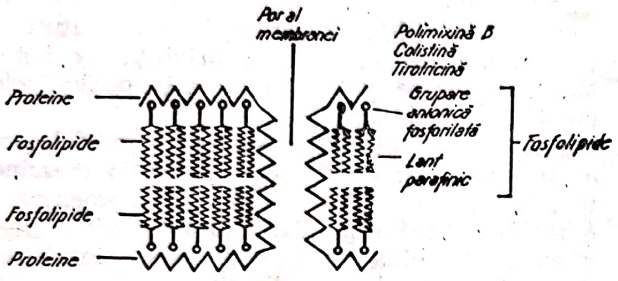

Fig. 3. — Arhitectura moleculară a membranei citoplasmatice (după Flouvat şi colab., 9).

tide ciclice (polimixinele şi tirocidina), comportînd în molecula lor grupări hidrofile şi lipofile (12). Polimixinele acţionează la nivelul membranei citoplasmatice. Cercetările recente au stabilit că această membrană — care este prevăzută cu pori — are o grosime totală de circa 80 Å, fiind constituită din 3 straturi (13) :

— un strat mediu, lamelar, de constituţie lipidică, care este „flancat" de două straturi exterioare, de fiecare parte a celui precedent (median), cu o structură proteică (fig. 3). Molecula de polimixină la rîndul ei are două terminaţii : liposolubilă şi hidrosolubilă (12). În momentul cînd polimixina atinge membrana citoplasmatică, moleculele de antibiotic se infiltrează între stratul lipidic şi cel proteic ; va rezulta un clivaj al straturilor constituente, avînd ca rezultat ruperea membranei (fig. 3) ; substanţa va invada citoplasma, practic abolind funcţiile membranei, ceea ce va duce rapid la moartea celulei (13).

Activitatea polipeptidelor este legată direct de structura moleculară deosebită a membranei citoplasmatice, cu caracterul hidrofil la exterior şi hidrofob la interior (fig. 3). Hidrofilia păturii proteice este dată de acizii aminaţi — ei înşişi mai mult sau mai puţin hidrofili — ; fosfolipidele formează un dipol, hidrofil pe de o parte prin gruparea fosforică şi lipofil pe de altă parte prin lanţul parafinic al acidului gras (9). Legăturile care unesc structurile protidice şi lipidice rezultă din caracterele ionice şi polare ale acestor molecule, gruparea fosforică a fosfolipidelor fiind anionică.

Membrana prezintă o polaritate marcată, ea este semipermeabilă, permiţînd menţinerea unei presiuni osmotice ridicate la interiorul bacteriei, joacă de asemenea un rol important în procesele biochimice celulare (transport activ, excreţie de cataboliţi etc.).

Antibioticele polipeptidice, comportînd în molecula lor grupările hidrofile şi lipofile încărcate pozitiv la pH neutru, pot fi considerate drept *detergenţi cationici.* În acest sens acţiunea antibioticelor din acest grup este imediată, atît asupra germenilor în repaus, cît şi a celor în stare de multiplicare, ceea ce le diferenţiază de betalactamine. Fixarea polipeptidelor pe „punctele" anionice ale membranei, la nivelul grupărilor polifosfaţi, declanşează după cum s-a arătat o dezorientare a lamelelor lipoproteice, ceea ce va duce la dezorganizarea barierei osmotice, cu imposibilitatea de a se reţine acizii aminaţi, purinele şi pirimidinele intracelulare, ceea ce explică acţiunea *bactericidă* a acestor antibiotice (9).

Activitatea polimixinelor combină deci mecanisme enzimatice (încă insuficient explicate în intimitatea lor), cu mecanisme tensioactive analoage celor ale unor detergenţi cationici (14). Rezistenţa unor germeni ca *Proteus mirabilis* la polimixine este determinată de către opoziţia din partea membranei celulare, care împiedică accesul antibioticului, la „ţinta" propriu-zisă, membrana citoplasmatică. De semnalat că *sferoplaştii* induşi din aceeaşi tulpină prin acţiunea penicilinelor sînt lizaţi de polimixine, în timp ce microorganismele intacte erau rezistente la efectul bactericid (20). Cu acest prilej s-a constatat că, combinaţia trimetoprim cu sulfametoxazol în produsul „Septrin" (ambii componenţi fiind inhibitori ai sintezei tetrahidrofolatului), eventual asociat cu polimixinele, constituie cea mai eficientă medicaţie în infecţiile cu bacili gramnegativi rezistenţi (20, 23, 24).

Tirocidina şi Gramicidina sînt antibiotice toxice, care afectează în special respiraţia celulară prin decuplarea fosforilărilor oxidative şi a transferului de electroni.

b) *Amfotericina B şi nistatina, poliene antifungice,* distrug activitatea de „barieră osmotică" a membranei citoplasmatice, legîndu-se de sterolii prezenţi numai în celulele sensibile. Această „legare" presupune că se reorientează structura lamelară a membranei.

Se pare că liza eritrocitelor umane în cursul observaţiilor relatate, asupra utilizării amfotericinei B, constituie un rezultat al legării acestui produs la suprafaţa hematiilor (16).

3. *Antibioticele acţionînd asupra sintezei proteinelor*

Oligozaharidele, cloramfenicolul, tetraciclinele, macrolidele.

Mecanismul sintezei proteinelor bacteriene. Cunoaşterea sintezei extraordinar de complexe a proteinelor bacteriene permite înţelegerea

Scanned with OKEN Scanner

mecanismului de acțiune a mai multor antibiotice.

ADN nuclear, „ordinatorul" programului vieții bacteriene, este deținătorul informației genetice pentru sinteza proteinelor, în timpul transcripției transmițînd-o ARN/mesager (13). ADN, prezentîndu-se sub forma unei duble elice, cu filamentele intricate prin cele 4 baze azotate ale sale, cu o complementaritate absolută, posedă privilegiul unic în biologie de a se reproduce după propria sa imagine (replicare) sau de a da naștere la 3 tipuri de ARN : *ARNm (mesager), ribozomal* și *ARNt (transfer)*. De menționat că dispoziția bazelor azotate la nivelul ADN, constituie secretul codului, care se transmite din generație în generație. După imaginea genei servind de matrice, este sintetizat un ARN complementar, purtătorul aceleiași informații genetice și capabil de a o transmite, ARNm.

ARNm imediat după sintetizare se separă de filamentul nuclear și migrează în citoplasmă, derulîndu-se într-un lanț lung „împănat" de baze azotate, care acționează prin triplete (codoni). Asamblarea într-o ordine diferită a celor 3 baze ale unui codon determină alegerea și încorporarea unui acid aminat determinat.

ARNm se fixează pe un ribozom, într-o subunitate 30S (14).

ARNt — care își poartă fiecare acidul său aminat — atinge ribozomul, fixîndu-se pe subunitatea 50S. Aici, la nivelul ribozomului are loc sinteza. Acizii aminați de la acest nivel sînt activați de către enzimele care se atașează de ARNt, complex care la rîndul său se fixează tot de ribozom. Translația are loc cînd ARNm pe particula 30S ribozomală vine în contact cu ARNt, la care este atașat aminoacidul, în funcție de codul său (fig. 4).

ARNm, în funcție de informația primită de la ADN prin transcripție, va atrage acei aminoacizi necesari, care vor fi „legați" împreună, producînd polipeptide și eventual proteine (13), conform cu programul ARNm (14). Sediul de activitate a celor trei antibiotice majore are loc în această arie (fig. 4).

Proteina specifică este realizată cînd ARNm a prezentat toți codonii săi, acizii aminați fiind liberați și asamblați. O esterază secretată de către ultimul codon îi permite să se detașeze de ribozom și să migreze în citoplasmă, unde va fi utilizat pentru nevoile celulare. Odată îndeplinit acest program „ARN-ii" se descompun, fiind gata să se recombine pentru alte „misiuni".

Antibioticele care interferează în sinteza proteinelor perturbă mecanismele complexe enunțate mai sus, liberarea și asamblarea acizilor aminați nemaiavînd loc după ordinea riguros determinată. În acest sens, atît oligozaharidele, cît și antibioticele cu spectru larg și macrolidele produc perturbări esențiale în sinteza proteinelor bacteriene.

a) *Oligozaharidele (Aminozidele).* Se fixează pe subunitatea ribozomală 30S, locul de impact al ARNm în celulele sensibile. Aminozidele interferează *funcția ARNm* și *nu* atașarea sa de ribozom. Aceste antibiotice perturbă lectura codului genetic, provocînd erori în ordi-

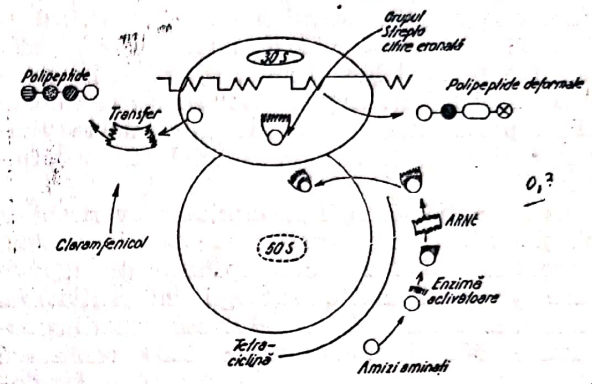

Fig. 4. — Efectul streptomicinei, tetraciclinelor și cloramfenicolului la nivelul ribozomului, asupra sintezei proteinelor (după Lorian).

nea de integrare a acizilor aminați, ceea ce duce la producerea de proteine inutilizabile de către celula bacteriană (14). După prinderea lor pe ribozom, favorizează încorporarea într-un lanț peptidic a unor acizi aminați incorecți rezultînd producerea de proteine „nefuncționale" (13). Se admite ipoteza că aceste proteine modificate ar fi letale pentru celula bacteriană sau eventual că deficiența proteinelor normale ar avea ca rezultat final perturbarea funcțiilor vitale (16, 17). Acțiunea bactericidă a oligozaharidelor nu este încă perfect elucidată (13).

Pe lîngă aceste „ținte" principale, oligozaharidele mai exercită o acțiune inhibitorie și asupra *sintezei membranei bacteriene*, acțiune mult mai lentă însă decît cea a polipeptidelor (14).

Deși toate aminozidele au un mecanism molecular comun de acțiune, se poate specifica însă că streptomicina și gentamicina interferează cu funcția ARNm la nivelul ribozomului, în timp ce kanamicina și neomicina acționează blocînd disocierea ARNt de ribozom (tabelul II).

b) *Cloramfenicolul.* Acest antibiotic acționează la nivelul ribozomului pe subunitatea 50S, împiedicînd transferul enzimatic al aminoacidului de către ARNt, pe lanțul de polipeptide în formare (fig. 3), influențînd prinderea ARNm pe ribozom. Acest efect s-a arătat că nu se limitează numai la bacterii ci și la sinteza hemoglobinei (16). Activitatea se pare că poate fi antagonizată de către ARNm sintetic sau de fenilalanină (Sanders și colab., 16).

Scanned with OKEN Scanner

c) *Tetraciclinele.* Tetraciclinele acționează pe subunitatea ribozomală 50S, interferîndu-se cu legarea de ribozom a complexului ARNt plus acid aminat (ARNt „încărcat") ; de această manieră este oprită sinteza polipeptidelor (13, 18).

Tetraciclinele sînt considerate compuși *chelatori,* formînd complexe cu cationii bi- și trivalenți. Acesta constituie încă un mecanism prin care ele pot interfera cu enzimele care necesită astfel de cationi drept cofactori. Interferează deopotrivă cu fosforilarea glucozei, atît la nivelul celulelor bacteriene, cît și în celulele mamiferelor. Acțiunea lor se pare că poate fi în parte antagonizată de către unele vitamine și aminoacizi, în special de riboflavină (11).

d) *Macrolidele.* Atît macrolidele „veritabile" cît și antibioticele înrudite ca : pristinamicina, lincomicina etc. au un mecanism de acțiune care prezintă multe analogii cu activitatea cloramfenicolului. La nivelul subunității ribozomale 50S inhibă enzima care realizează „transportul" ARNt de la acceptor la donor (14).

Trebuie subliniat că toate aceste categorii de antibiotice : oligozaharidele, cloramfenicolul, tetraciclinele și macrolidele care interferează unele procese active celulare, în momentul cînd bacteriile nu ar mai fi activate, devin inactive, în concentrațiile lor uzuale, față de germenii aflați în stadiul de repaus.

4. *Antibioticele acționînd la nivelul ADN nuclear*

a) Rifampicinele, novobiocina, acidul nalidixic.

b) Antibioticele antimitotice.

Prima categorie face obiectul preocupărilor noastre.

ADN dirijează toate activitățile celulare prin intermediul a 2 enzime :

— *ADN-polimeraza,* care permite autoreplicarea și diviziunea celulară ;

— *ARN-polimeraza,* care transmite informația ADN, prin cei trei ARN : mesager, ribozomal, de transfer (14).

Spre deosebire de peretele bacterian, ADN este comun pentru toate celulele vii. În consecință, antibioticele care acționează la acest nivel prezintă un grad de toxicitate variabilă față de toate celulele. În primul rînd în această privință se situează produsele *antimitotice* care sînt cele mai toxice pentru celulele umane. Mecanismul lor de acțiune la nivelul ADN se realizează prin intercalarea între cele două lanțuri de ADN, opunîndu-se la separarea lor și interferînd astfel în prima etapă a diviziunii celulare sau a sintezei proteinelor.

Celelalte antibiotice din acest grup sînt mai maniabile și mai puțin toxice, impactul lor la nivelul ADN fiind diferit. Astfel :

— *novobiocină* blochează ADN-polimeraza ;

— *acidul nalidixic,* inhibă încorporarea unor precursori, ca timina, în molecula de ADN ;

— rifampicinele acționează asupra ARN-polimerazei și inhibă sinteza ARNm (14).

Rifampicinele prezintă avantajul de a *nu* afecta *ARN-polimeraza celulelor mamiferelor.*

Cercetări în Israel și Scoția (citate de Lorian) raportează recent rezultatele acțiunii rifampicinelor asupra unor virusuri. Această acțiune este legată de mecanismul lor de a se interfera în sinteza acizilor nucleici (26).

(Produsele antimicrobiene acționînd ca antimetaboliți vor face obiectul unui alt referat.)

Au fost trecute în revistă toate mecanismele „primare" ale acțiunii antibacteriene. În afară de acestea, este important de subliniat interferarea „secundară" care are loc în cursul terapiei cu antibiotice, prin afectarea și a altor arii ale anatomiei și fiziologiei microorganismului. Spre exemplu concentrațiile joase se limitează numai la efectul primar, în timp ce la concentrații mai înalte sînt afectate și alte funcții vitale bacteriene, apărînd o serie de efecte secundare. Nu trebuie să fie neglijate nici acțiunile indirecte care apar datorită interrelațiilor strînse care există între structurile diferite bacteriene.

Concentrația produsului are deasemeni o deosebită importanță (13). Unele antibiotice, ca cicloserina, la concentrații joase inhibă peretele celular, fiind bactericidă, pe cînd la concentrații înalte inhibă sinteza proteinelor, devenind bacteriostatică.

Cunoașterea mecanismului intim de acțiune a antibioticelor poate explica și fundamenta principiile pentru realizarea în condiții optime a unor efecte sinergice, cu aplicare largă în antibioterapie. Exemplele binecunoscute de asociații sinergice ca : betalactamine cu aminoglicozide, cu polipeptide, sau peptolide, constituie numai o parte din perspectivele pe care le ridică terapia rațională cu antibiotice (24).

Fundamentarea mecanismelor biochimice de acțiune a produselor antimicrobiene a dat posibilitatea obținerii unor rezultate semnificative în terapia antiinfecțioasă, oferind garanția că cercetările ulterioare de biologie moleculară vor putea elucida încă o serie de probleme legate de mecanismele intime de acțiune a antibioticelor.

BIBLIOGRAFIE

1. AUSTRIAN R. — Symposium on Antibiotics, Foreword, *Amer. J. med.,* 1965, *39,* 689.
2. BALȘ M. G. — Antibioticele, Ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1965.
3. BUTLER K., ENGLISH A. R., RAY V. A. — Carbenicillin, Chemistry a Mode of Action, *J. infect. Dis.,* 1970, 122, S1—S8.
4. CĂRUNTU F., BOCÂRNEA C., FILIPESCU S. — Carbenicilina (Pyopen) — o nouă penicilină, cu larg spectru de acțiune. Absorbție și eliminare la om. Sensibilitatea *„in vitro"* a 100 de tulpini

Scanned with OKEN Scanner

Ps. Pyocyanea, Viața med., 1969, *XVI*, 21, 1 469.
5. DAVIES J. — Bacterial Resistance to Aminoglycoside Antibiotics.
6. DAVIS B. D., DULBECCO I., EISEN H. N. — Microbiology, Harper a Row. Publisher Inc., New York, 1967.
7. DREWS J. — Klinische Pharmakologie aktueller Antibiotika und Chemotherapeutika, *Dtsch. med. J.*, 1972, *23*, 4, 259.
8. DUNNICK J. K., O'LEARY W. M. — Corelation of Bacterial Lipid Composition with Antibiotic Resistance, *J. Bact.*, 1970, *101*, 892.
9. FLOUVAT B., GIROUD J. P., LECHAT P. — Données actuelles sur le mécanisme biochimique d'action des antibiotiques antibactériens. *Gaz. méd. fr.*, 1969, *76*, 3, 459.
10. KOIKE M., IIDA K., MATSUO T. — Electron Microscopic Studies on Mode of Action of Polymyxin, *J. Bact.*, 1969, *97*, 448.
11. KUNIN CALVIN — Tetracyclines : Mechanism of Action, în : Antimicrobial Therapy, W. B. Saunders Company, Phyladelphia-London-Toronto, 1970, 45.
12. LACUT L. Y. — Les antibiotiques. Classification, propriétés toxicité, *Bordeaux méd.*, 1971, *4*, 10, 2 777.
13. LORIAN V. — The Mode of Action of Antibiotics on Gram-Negative Bacilli, *Arch. intern. Med.*, 1971, *128*, 624.
14. LORRAIN M. J. M. — Mode d'action des antibiotiques, *Bordeaux méd.*, 1972, *5*, 4, 335.
15. PERKINS H. R. — Chemical Structure and Biosynthesis of Bacterial Cell Walls, *Bact. Rev.*, 1963, *27*, 18.
16. SANDERS E., CLUFF L. — Antimicrobial Drugs. Mechanisms a. Factors Influencing Their Action, în : „Antimicrobial Therapy", W. B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 1970, 3.
17. SARE S. G., HAHN F. E. — Mode of Action of Gentamicin, *Trans. N. Y., Acad. Sci.*, 1967, *39*, 575.
18. STATE DOINA — Bazele teoretice ale practicii asocierii de antibiotice. *Viața med.*, 1971, *XVIII*, 4, 147.
19. STEWART G. T. — Natural a Semisynthetic Penicillins, în „Antimicrobial Drugs". Mechanisms a Factors influencing Their Action ; Antimicrobial Therapy, W. B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 1970, 3.
20. SUD INDER JIT A FEINGOLD D. — Mechanism of Polymyxin B Resistance in *Proteus mirabilis*. *J. Bact.*, 1970, *104*, 289.
21. TIPPER D. J., STROMINGER J. L. — Biosynthesis of the Peptidoglycan of Bacterial Cell Walls. Inhibition of Crosslinking by Penicillines and Cephalosporins : Studies in Staphylococcus aureus *in vivo*, *J. biol. Chem.*, 1968, *243*, 3 169—3 179.
22. VOICULESCU M. — Boli infecțioase, Ed. medicală, București, 1971.
23. VOICULESCU M. — Un progres în chimioterapia antiinfecțioasă ; combinația trimetoprim cu sulfometoxazol „Septrin", *Viața med.*, 1972. *XIX*, 49.
24. VOICULESCU M., VALERIU ANCA — Asocierile de antibiotice, *Med. interna (Buc.)*, 1972, 8 (sub tipar).
25. ZAMFIRESCU I. — Stadiul actual al antibioterapiei antimicrobiene, în : „Progrese recente în terapeutica medicală", Edit. med. Buc., 1965, 88.
26. * * * — Rifampicin News, *J. infect. Dis.*, 1970, *121*, 461.

Articol intrat în redacție la 18.V.1972

Indicele de clasificare : 615.779.95—015

RECENZII

Current topics in microbiology and immunology (Progrese actuale în microbiologie și imunologie)

Editată de **W. Arber, W. Braun, F. Cramer, R. Hass, W. Henle, P. H. Hofschneider, N. K. Jerne, P. Koldovski, H. Koprowski, O. Maaloe, R. Rott, H. G. Schweiger, M. Sela, L. Syrucek**

vol. 51, 138 p., 30 fig., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1970

Ca și în celelalte compendii apărute în editura Springer în seria „Medicină-biologie", volumul de față întrunește de asemenea cele două atribute esențiale pentru garantarea valorii elevate a unei lucrări : importanța și actualitatea problematicii abordate pe de o parte ; competența și autoritatea consolidată, de specialist consacrat, a celui ce tratează un anumit subiect, pe de altă parte.

Volumul cu numărul 51 se deschide cu un capitol referitor la probleme de imunologie moleculară deosebit de actuale și frecvent discutate, centrate în jurul rolului imunologic al macrofagului și al detaliilor moleculare ale modalităților sale de acțiune, în cadrul cărora se remarcă încărcătura de sarcini complexă și diversificată, nu întrutotul cunoscută, purtată de acizii ribonucleici.

Spre completa edificare asupra conținutului integral al cărții, citățm în ordine titlurile celor șase capitole :

1. Macrofagele, acizii ribonucleici și răspunsul imun — de David Bishop și A. Gottlieb — capitolul de altfel, cel mai reprezentativ în susținerea celor afirmate imediat mai sus.

2. Controlul citoplasmic al formării peretelui celular la Acetabularia — de G. Werz.

3. Opsonime specifice și nespecifice, de I. Miler.

4. Asupra structurii virusurilor ARN tumorale, de P. H. Duesberg.

5. Structura ARN-ului, virusurilor tumorale care conțin ARN, de J. P. Bader, T. L. Steck, T. Kakefuda.

6. Producția de virus la celulele sarcomului Rous.

Din această simplă enumerare, se remarcă varietatea și profunzimea tematicii abordate, cât și preocupările susținute în direcția aprofundării cunoștințelor asupra tot mai cercetatelor virusuri oncogene care conțin acid ribonucleic. Consultarea oricăruia dintre aceste capitole relevă convingător o competență și cuprinzătoare secțiune asupra cunoștințelor acumulate actualmente în problemele abordate. Aparenta dispersare și lipsă de legătură organică între unele din capitole nu știrbește valoarea și interesul acestui compendiu, pentru că pe de o parte conținutul fiecăruia este foarte valoros, pe de altă parte, face posibilă exercitarea acțiunii de alegere de către diferiți cercetători a studiului contingent preocupărilor sale.

Reușitele secțiuni microscopice și electronooptice, laborioasele și cuprinzătoarele scheme și tabele, întinsa bibliografie anexată fiecărui capitol, facilitantul index de autori și de subiecte, ca și condițiile elevate tehnoredacționale și editoriale adaugă un însemnat plus de valoare și interes volumului prezentat.

I. I. Predescu

Scanned with OKEN Scanner

Cîteva indicații asupra patologiei fluorului

F. Françon (Aix-les-Bains), membru corespondent al Academiei Naționale Franceze de Medicină

Fluorul este important nu numai din punct de vedere medical, dar și igienic, stomatologic, veterinar și vegetal. În cele de mai jos vom discuta pe scurt asupra rolului fluorului în patogenia umană, rolul său în caria dentară, fluorul în ape și mai ales în apa de băut. El este asociat cu siliciul și mai ales sub formă de acid fluorhidric, care este un lichid foarte volatil la 17°, vehiculat de vînturi la distanță de kilometri. El infectează apa, alimentele, vegetalele și atacă animalele. În lumea vegetală poate să oprească creșterea viței de vie. În lumea animală fluorul este vehiculat de aer, apă, alimente. El se unește cu calciul ajungînd în oase, pe care le fragilizează, producînd fracturi. Carnea care conține fluor este improprie de consumat. Fluoroza atinge mai ales bovinele, caprinele, oile și într-un grad mai mic — caii. Prof. Pinet și colab. din Lyon au arătat importanța leziunilor dentare și osoase din fluor. Eliminarea fluorului este lentă, — pînă la 10 ani de la intoxicație. În India fluoroza ia forma unei grave endemii interesînd oasele bazinului, toracele și mai ales rahisul, dînd radiculalgii, medulopatii, paraplegii.

Leziunile dentare sînt frecvente, dar practic fără nici o carie, însă alterează emailul dintelui : aparatul paradentar este de asemenea atins fără să dea carie dentară.

Problema cariei dentare este produsă de stagnarea reziduului alimentar, transformînd glucidele în acizi organici, mai ales în acid piruvic, dînd fermentații bacteriene. Conținut în apa de băut în cantități de 1 mg la litru magneziu, stronțiul se comportă ca un inhibitor al cariei, din contra seleniul este element favorizant al cariei. În alimentație lipsa de calciu și de fosfor favorizează infecțiile.

Conținutul în fluor al apei de băut este variabil ; el este în cantitate mai mare în apele de profunzime decît în apele de la suprafață.

Trebuie să fluorizăm apa de băut ? În Germania Federală fluorizarea apei este interzisă ; în Franța nu este permis de a întrebuința fluorura de sodiu pentru conservare. Fluorizarea instantanee a apei prin dizolvarea unui comprimat de 2,21 mg de fluorură de sodiu la 1 litru de apă este un procedeu excelent, dar are inconvenientul de a necesita mai multe manipulări zilnice.

Prof. Dechaume nu admite fluorizarea apei, punînd accentul mai mult pe igiena generală și locală.

F. Françon

Urmare din pag. 722

BIBLIOGRAFIE

1. PFLANZ M. — Beurteilung der Qualität ärztlicher Verrichtungen, *Münch. Med. Wschr.*, 1968, 35, 1944.
2. BARONDESS J. — Some Thoughts on Academic Medicine, *Arch. Int. Med.*, 1971, 127, 310.
3. CHEVALLIER J. — Exploatarea dosarelor medicale pentru învățămînt și cercetare în spital. *Fr. med.*, 1966, 5, 243.
4. PAYNE C. N. — Continued Evolution of a System of Medical Care Appraisal, *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 201, 536.
5. MUREȘAN P., LUPU V. — Aspecte privind eficacitatea economică a spitalului, *Viața med.*, 1965, 19, 1 355.
6. DENOIX P. — Leçon inaugurale, *Rev. Hosp.*, 1966, 194, 179.
7. RAUCH W. — Spitalul între ieri și mîine. Îmbunătățiri ingenioase în utilizarea clădirilor vechi, *Krankenhaus*, 1968, 11, 448.

Scanned with OKEN Scanner

STUDII CLINICE ȘI DE LABORATOR

Infarctul alergic intestinal

DR. P. LEPĂDAT

Clinica de chirurgie (prof. Th. Firică), Spitalul „Colentina"

Infarctul alergic intestinal mai este denumit și infarct fără leziuni vasculare, alb, anemic, sau de șoc. Unii autori susțin că ar fi rar, iar alții, în special autorii americani, susțin că în ultimii ani este foarte frecvent.

Pînă în prezent nu există dovezi că tehnicile chirurgicale operatorii actuale ar contribui la supraviețuirea pacienților cu infarct fără ocluzie vasculară. Rezecția locală poate fi uneori aplicată ; s-au mai observat ameliorări în urma administrării de anestezici locali prin infiltrație la rădăcina mezenterului sau după neurectomie perivasculară. Uneori s-a observat o vindecare spontană.

Prezența unei anse intestinale infarctizate — oricare ar fi tipul de infarct vascular, cu ocluzie sau fără, se însoțește de deplasări masive de lichid cu perturbații importante în metabolismul electroliților, iar tulburările sînt cu atît mai accentuate cu cît trece mai mult timp de la instalarea infarctului, acest fapt putînd avea urmări ireversibile, indiferent de modul în care vom trata infarctul intestinal însuși.

Austein și Ottinger, studiind 136 de bolnavi cu infarct intestinal, au găsit că 67 din aceștia nu prezentau ocluzii ale vaselor mezenterice și nici unul nu a supraviețuit, indiferent de tratamentul pe care l-au aplicat.

În ultimii 10—15 ani acest tip de infarct a apărut cu o frecvență tot mai mare, fiind pus în legătură cu perturbațiile cardiace care provoacă o micșorare persistentă a debitului cardiac. Această situație se mai poate întîlni în prezența unui colaps circulator și în stările hipoxice.

Autorii mai sus citați, intervenind la 20 din bolnavii respectivi după laparotomie și examinarea arterei mezenterice superioare, practică infiltrația cu novocaină a mezenterului și la alții rezecarea plexului nervos perivascular, fapt care este foarte adevărat că le-a adus ameliorări vizibile circulatorii ale intestinului, însă durata lor de supraviețuire nu a trecut de 11 zile.

Ei descriu în continuare 4 cazuri deosebite la care infarctul intestinal apare prin procesul de arterită mezenterică fără obstrucție mecanică propriu-zisă a lumenului vascular. (Diagnostic confirmat microscopic.) Procesele arteritice apăruseră în cadrul sclerodermiei, aritei reumatoide, vascularitei difuze alergice.

Rolul șocului în patogenia ischemiilor intestinale fără obliterație veritabilă a vaselor mezenterice a fost dovedit experimental pe animale, experiment care a arătat că o stare de șoc atrage o diminuare a fluxului portal prin „spasme mezenterice" la nivelul arterelor intramurale (Corday).

Așa cum am arătat, infarctul intestinal, fără leziuni vasculare aparente este destul de frecvent (după Jonson și Smith, 20%, iar după Ottinger de 50%). Cauza frecvenței înalte a acestui tip de infarct nu este încă bine precizată, de unde decurge și imposibilitatea administrării unui tratament de succes.

Fiziopatologie : Grégoire face o serie de experimente prin care provoacă infarctul în cadrul unor fenomene anafilactice. Experiențele sale rămîn memorabile, iar francezii au prioritate în acest domeniu, fapt ce îi face ca în anul 1935 să-i dedice un congres internațional de chirurgie, care consideră că infarctul intestinal este numai de tip alergic, fapt ce a atras după sine multă vreme confuzii în această dramatică boală, cercetările fiind reluate și schimbînd direcțiile de cercetare de abia după anul 1940. Autorul mai sus citat provoacă experimental la animale sensibilizate în prealabil cu ser de cal, cu aceeași substanță injectată în vasele mezenterice, un infarct intestinal. Injectarea în artera mezenterică a substanței respective a produs un spasm al ansei intestinale corespondente care a durat circa 30 min., după care totul a reintrat în normal și s-a emis astfel ipoteza infarctului printr-un spasm al micilor arteriole, iar după unii autori ar fi vorba de acțiunea vasoconstrictoare a simpaticului periarterial, consecință a unor spine iritative, analog claudicației intermitente.

Pe un alt lot de animale de experiment, Grégoire a continuat să realizeze o anafilaxie locală în condițiile în care a fost reprodus fenomenul Arthus, injectînd în peretele muscular al unei anse intestinale cîte 2 cm^3 de ser de cal care se repetă după 8 zile, iar fenomenul Arthus se produce ; la nivelul ansei injectate se constată că ramurile arterei mezenterice încetează să bată în timp ce venele colaterale se colorează și sînt pline cu sînge

negru, ansa injectată devine violacee, iar mezenterul corespunzător este îngroșat.

Lumière susținea ulterior că accidentele provocate de șocul anafilactic ar fi datorite floculării serului.

Reacțiile fizico-chimice care se produc la contactul substanțelor alergice cu endoteliile vasculare irită terminațiile nervoase ale simpaticului care sînt în contact cu aceste endotelii. La nivelul mucoasei intestinale are loc resorbția diverselor substanțe toxice al căror neurotropism poate explica fixarea și acțiunea simpaticului abdominal, dînd naștere la o anafilaxie generalizată. Tinell, Ungar și Grossiard au emis ipoteza unei eliberări de histamină la nivelul obliterării arteriale, fie prin iritarea peretelui arterial fie prin anoxemie și în acest caz substanțele histaminice ar avea un rol important în mecanismul de producere a infarctului.

Alți autori, mai recent, contestă rolul histaminei în producerea șocului. Reilly a arătat că injectarea de endotoxină tifoparatifică în vecinătatea nervului splenic stîng provoacă pe intestin o congestie difuză cu pete echimotice cu tumefacția ganglionilor și a plăcilor Peyer, iar la autopsie se găsește o necroză hemoragică a intestinului cu distrugerea epiteliului mucoasei. El atribuie leziunile intestinale acțiunii endotoxinei asupra simpaticului abdominal. Intensitatea și gravitatea leziunilor vor depinde de natura și constituția produsului toxic, resorbit, precum și de susceptibilitatea individului la doza de toxic. O separare netă nu este posibilă între originea anafilactică a acestei forme de șoc, punctul sensibil fiind endoteliul vascular sau sistemul nervos simpatic care se găsește dedesubtul acestui endoteliu. Exsudatul seros, eritrodiapedeza, precum și hemoragia sînt etapele succesive ale accidentelor declanșate prin această iritație neurovegetativă.

Concepțiile moderne consideră astăzi starea de șoc ca datorită intensității și persistenței exagerate a mecanismelor compensatorii și nu epuizării mecanismelor compensatorii mobilizate de organisme pentru combaterea agresiunii cum se credea pînă mai de curînd.

Principalele tulburări care apar în cadrul șocului anafilactic ar fi cele circulatorii și apoi cele metabolice.

Tulburările hemodinamice din cursul evoluției șocului debutează prin insuficiența circulatorie periferică la care se adaugă mai tîrziu insuficiența cardiacă dismetabolică cu consecințe grave.

În faza următoare, a acționării factorului agresiv asupra organismului, sînt mobilizate vasoconstricția selectivă și șunturile vasculare, pentru compensarea tulburărilor hemodinamice. Aceste mecanisme prin durata lor produc cu timpul tulburări biochimice și metabolice celulare cu apariția unor produși de metabolism care acționînd local sau general (asupra sfincterelor precapilare) vor avea drept consecință scăderea rezistenței vasculare și de aici posibilitatea ca sîngele să pătrundă mai ușor în capilare. Tonusul sfincterelor venulelor postcapilare este mai rezistent la acțiunea metaboliților tisulari și astfel se creează tendința de acumulare retrogradă a sîngelui în sectorul capilar.

În stadii mai avansate, tulburările microcirculației se vor adăuga la modificările reologice sanguine, urmate de agregare celulară și chiar coagulare intravasculară, care vor îngreuia și mai mult circulația sanguină de întoarcere, favorizînd accentuarea stazei capilare.

Tulburările produse în microcirculația splanhnică au un rol vital și putem arăta că o serie de autori au demonstrat că în timpul șocului experimental crește presiunea venoasă în diversele ramuri ale venei porte, datorită constricției sfincterelor venulelor supra- și intrahepatice, care vor produce o acumulare retrogradă a unei mari cantități de sînge în ficat, intestin și epiploon. Studiile experimentale pe șobolani efectuate în cursul unor agresiuni șocogene au arătat că inițial apare în microcirculația mezenterică o vasoconstricție, ischemie capilară, activitate vasomotorie crescută și un răspuns hiperreactiv la epinefrină. În stadiile mai evolutive, tardive se vor produce : o vasodilatație, absența activității vasomotorii, diminuarea fluxului sanguin, hiperactivitate la epinefrină și un flux sanguin retrograd în venele colectoare cu acumulare consecutivă de sînge (Hokary).

Cercetări recente arată că asemenea tulburări ale microcirculației sistemice și portale se produc și la om în cursul evoluției șocului, iar în stările grave se observă vasodilatație capilară de lungă durată.

Multă vreme mecanismul acestui fenomen a fost pus pe seama epuizării influențelor umorale neurovegetative vasomotorii, ca urmare a suprasolicitării centrilor vasoconstrictori, însă recent s-au adus dovezi experimentale din care reiese că activitatea centrilor nervoși se menține nemodificată pînă în stadiile avansate ale șocului.

La animalul în șoc hemoragic s-a constatăt că ritmul descărcărilor de impulsuri simpatice vasomotorii crește pe măsura agravării șocului, atrăgînd un maxim cînd presiunea arterială sistemică este prăbușită și continuă încă cîteva minute după oprirea circulației și a respirației. Patul vascular nu va mai reacționa la aplicarea locală de epinefrină ceea ce arată că pe măsura agravării șocului, vasele își pierd progresiv capacitatea de a reacționa la stimuli fiziologici din cauza acțiunii factorilor metabolici tisulari. Introducerea unor electrozi în diencefal la animale nenarcotizate și excitarea acestora produce răspunsuri cardiovasculare

Scanned with OKEN Scanner

foarte intense. După sîngerarea animalului pînă la colaps, stimularea hipotalamică nu mai provoacă decît o creștere ușoară a presiunii arteriale sistemice, datorită probabil efectelor cardiostimulatoare, în timp ce fluxul sanguin prin arterele periferice nu se modifică (Rusmmer, Citers, Van Franklin, 1962).

În stadiile terminale ale șocului, activitatea centrilor vasomotori se alterează profund din cauza hipoxiei și a unor constituenți plasmatici anormali, a catecolaminelor, glucocorticoizilor, medulosuprarenala continuînd să funcționeze. Conchidem deci că mecanismele neurohormonale și endocrine cu rol în menținerea tonusului vascular nu se epuizează în timpul șocului, ci doar își pierd eficiența datorită anactivității vaselor prin creșterea influenței factorilor tisulari care vor contracara acțiunea stimulilor fiziologici vasoconstrictori.

Iată deci că „apoplexia viscerală, seroasă sau hemoragică" nu este un accident particular al unui organ, ci intră în fenomenele generale declanșate de iritația sistemului nervos al viscerelor (Grégoire).

Chiar dacă nu se cunoaște natura intimă a excitației, consecințele vasomotorii sînt traduse prin vasodilatația capilarelor și a venulelor care vor determina o oprire a întoarcerii sîngelui la inimă, cordul ajungînd să bată în gol. Fenomenele anafilactice realizează în grade diferite acest gen de asistolie a cordului periferic, prin stagnare venoasă, scăderea brutală a presiunii sanguine, capilarele destinse la maxim se rup și lasă să se filtreze hematii, de unde aspectul de infarct și hemoragii intestinale.

Trebuie să arătăm că cercetările efectuate pe cîini în timpul șocului fără pierderi efective de sînge sau plasmă, endotoxemic, pot produce foarte grave hipovolemii (exemplu în timpul legăturii arterei mezenterice superioare, injectare de endotoxină etc.), prin stagnarea unei cantități importante de sînge în circulația splanhnică cu producerea unei pronunțate congestii viscerale, tulburare cu patogenie complexă, fiind consecința pe de o parte a contracției dispozitivelor sfincteriene intra- și suprahepatice, iar pe de altă parte fiind influențată de tulburările reologice sanguine, agregarea celulară și coagularea intravasculară care vor determina și mai mult diminuarea vitezei de circulație a sîngelui. În cazuri foarte grave, poate apare fenomenul de ecremaj plasmatic, ajungîndu-se la blocarea completă a anumitor segmente vasculare prin agregatele celulare, celelalte segmente fiind irigate cu un sînge lipsit de hematii.

Fără a nega importanța infarctelor prin șoc de intoleranță a infarctelor prin mecanisme patogenice alergice, unii autori au redus considerabil numărul lor în favoarea celor prin leziuni vasculare organice. Frecvența cazurilor neelucidate este variabilă după diverși autori de la 5 pînă la 30%, așa că lucrările lui Binet, Reilly, Grégoire, Cauvellaire își păstrează și acum valoarea.

Am dori să arătăm că noi am reprodus experimental acest tip de infarct alergic destul de ușor și ni s-a părut că este de un dramatism foarte mare.

Animalele au fost în prealabil sensibilizate cu un ser de cal, iar după două săptămîni, prin injectarea de toxină stafilococică în artera mezenterică superioară s-au produs spasme foarte accentuate ale intestinului și în final infarctul cu tot dramatismul său. Imaginile fotocolor și pe viu ale acestui tip de infarct se deosebesc total de alte tipuri de infarct intestinal.

În cazuistica noastră la un număr de 126 de cazuri de infarct intestinal am găsit 8 cazuri de infarct alergic (6,4%), iar 49 de cazuri au fost de cauză necunoscută (38,9%).

În cele ce urmează vom ilustra articolul nostru cu două cazuri de infarct intestinal de tip alergic :

Obs. 1. — *Bolnava M. Z., 50 ani, F.O. nr. 2 099/1. Se internează la data de 23.II.1968 de urgență (cu Salvarea) cu diagnosticul : hemoragie digestivă superioară. La internare bolnava prezenta dureri în etajul superior al abdomenului și hematemeză.*

Antecedentele bolnavei nu prezintă nimic deosebit.

Din istoric rezultă că boala respectivă a debutat brusc în cursul nopții trecute (după ce ingerase conserve de carne în timpul mesei de seară), cu dureri vii abdominale, difuze și continui, a prezentat cîteva scaune diareice, vărsături alimentare și apoi hematemeză. Familia cheamă medicul care decide internarea într-un serviciu de chirurgie. În dimineața zilei următoare este internată de medic care conchide că este vorba de un abdomen acut chirurgical. După cîteva ore, tranzitul intestinal se oprește, nu mai elimină gaze, durerile se intensifică, vărsăturile se accentuează ; din nou hematemeză.

Examenul pe aparate și sisteme reține : un abdomen cu apărare musculară, dureri periombilicare și în etajul inferior, vărsături în „zaț de cafea", tranzit intestinal oprit de 12 ore.

Examenele de laborator : leucocitoză = = 12 400 mm³, glicemie = 1,18 g‰. Rx. abdominală pe gol = arată imagini hidroaerice pe ansele intestinului subțire în flancul stîng. Se decide intervenția chirurgicală. Sub anestezie generală I.O.T. în circuit închis se intră printr-o incizie xifopubiană. La deschiderea cavității abdominale se constată prezența unei cantități de circa 500 ml de lichid serohematic.

La o distanță de 20 cm de valvula Bauhin, pe o porțiune de 80 cm, ansa intestinală era infarctizată. Se controlează restul de anse care erau normale. Vasele mezenterice sînt examinate pe tot traiectul lor neprezentînd leziuni ateromatoase sau trombovasculare *(pe artera și vena mezenterică). Se face infiltrația cu novocaină a mezenterului și cu cortizon.*

Se procedează la rezecția ansei respective și anastomoză termino-terminală într-un singur strat. Închiderea abdomenului. Tratamentul postoperator constă în soluții de Dextran, heparină, soluții glucozate, antibiotice. Mers postoperator bun. Bolnava părăsește clinica vindecată chirurgical după 3 săptămîni.

S-a considerat cazul de mai sus ca un infarct de tip alergic.

Obs. 2. — *Bolnavul S. I., 63 de ani, F.O. nr. 2 082/10 229. Se internează în clinica noastră ca urgență, cu diagnosticul de abdomen acut, la data de 14.IX.1971, prin transfer de la clinica de boli contagioase. Din istoricul bolnavului reținem că în urmă cu trei zile de la data internării ingerase în timpul mesei conserve și salam ; la cîteva ore începe să prezinte brusc dureri puternice abdominale, sincopale, cu colaps, iar ulterior prezintă scaune diareice și chiar sanguinolente, fapt care îl face să cheme medicul, care decide internarea bolnavului de urgență într-o clinică de boli infecțioase. Pe durata scurtă a internării la clinica de boli infecțioase, starea generală a bolnavului se alterează, o leucocitoză arată 12 000 leucocite pe mm³, dureri abdominale difuze care se accentuează pe măsură ce trece timpul. Se hotărăște un consult cu chirurgul de gardă, care dispune imediat transferul în clinica de chirurgie.*

La internarea în clinica de chirurgie bolnavul prezintă stare generală alterată, este agitat, are dureri vii abdominale, tegumente palide, cianotice, transpirații profunde, facies peritoneal, T.A. = 70/30 mm Hg, puls periferic abia perceptibil, vene periferice colabate, zgomote cardiace asurzite. Abdomenul este foarte destins cu contractură generalizată, foarte dureros la palpare și spontan, imobil la mișcările respiratorii, hipersonoritate pe flancuri, dispariția matității hepatice. Bolnavul nu emite gaze și nu a mai prezentat scaun în ultimele 24 de ore. Se încearcă reanimarea bolnavului, reechilibrarea hidroelectrolitică, aspirație gastrică și se hotărăște intervenție chirurgicală. Se intervine operator sub anestezie generală I.O.T., T.A. = 65/30 mm Hg, puls 120/min. Se practică o incizie xifopubiană, iar la deschiderea cavității abdominale se constată lichid hematic modificat, circa 2 000 ml, care se aspiră. Se observă un infarct total al intestinului gros, cuprinzînd colonul ascendent, cecul, colonul transvers, colonul descendent și sigmoidul. Colonul este destins puternic, cu diametru de 15—20 cm, culoare de vișină putredă, spre margini închis. Limita inferioară a leziunilor se termină brusc la nivelul continuității ansei sigmoidiene cu rectul (teritoriul irigat de artera mezenterică inferioară). Ansele intestinului subțire sînt aplatizate, palide, cecul infarctizat. Vasele : artera mezenterică superioară, mezenterică inferioară precum și venele mezenterice nu prezintă tromboze, fiind pulsatile. Tentativa de colectomie totală este împiedicată de iminența insuficienței cardiorespiratorii acute ; T.A. este prăbușită = 0, zgomote cardiace asurzite.

Se închide abdomenul cu fire totale într-un singur strat.

Mers postoperator spre exitus, la 4 ore după intervenția chirurgicală. Diagnosticul anatomopatologic nu a decelat tromboze pe venele mezenterice.

În cazul de față a fost vorba deci de un bolnav cu infarct total de colon formă mai rară, de tip alergic, alergenul constituindu-l probabil alimentele conservate pe care le ingerase și care au determinat acea așa-zisă stare toxiinfecțioasă de tip alimentar, ceea ce a făcut pe medici să-l interneze într-un serviciu de boli infecțioase, iar cînd a fost transferat în clinica chirurgicală cazul era depășit din punct de vedere chirurgical.

BIBLIOGRAFIE

LEPĂDAT P. — Infarctul intestinal — contribuții clinico-experimentale, Teză de doctorat, 1971.

LEPĂDAT P. — Considerații în legătură cu 126 de cazuri de infarct intestinal, *Viața med.*, 1972, 7.

AMELINE A., LEFEVRE C. — Infarctus du mesentere. Rapport et discussions. 44° Congrès français de chirurgie, Paris, 1935.

BOLEY S. V., KRIEGER H., SCHULTZ L., ROBINSON K., SIEW F. R. — Experimental Aspects of Peripheral Vascular Oclusion of the Intestine, *Surg. Gynec. Obstet.*, 1965, 121, 789—794.

LONGO C. F., GALLARDO C. A. S. — Considerations anatomo-pathologiques et therapeutiques sur l'infarctus intestinomesenteric fonctionel ou par choc d'intolerance, *Mem. Acad. Chir.*, 1950, 76, 891—892.

NYLANDER C., SVENSON A. — Gastric Empting and Propulsive Intestinal Motility in Experimental Intestinal Obstruction, *Acta chir. scand.*, 1967, 133, 131—138.

PAPADOPOL S., NEAGU V., CRIVDA S. — Infarctizarea intestinului fără obliterare vasculară, *Chirurgia (Buc.)*, 1960, 9.

PEDINELLI L., PONTEIEU A., FUTSCH D., RANIVOALISON D. — Necrose colique et infarctus du grile sans obliteration vasculaire. Rôle probable d'un trouble vaso-moteur mésenterique au cours d'un cardiopathie, *Mém. Acad. Chir.*, 1968, 94, 4—5.

PIETCE G. E. și colab. — The Spectrum of Mesenteric Infarcts, *Amer. J. Surg.*, 1970, *119*, 233—239.

TEODORESCU-EXARCU I. — Agresologie chirurgicală generală, Ed. medicală, București, 1968.

Articol intrat în redacție la 18.V.1971.

Indicele de clasificare : 616.348—005.8—02:616—056.3

Scanned with OKEN Scanner

REACTUALIZĂRI

Duodenitele

D. REBEDEA

Clinica medicală „Griviţa Roşie", Bucureşti

Duodenitele constituie o afecţiune căreia în toate tratatele de gastroenterologie i se rezervă un loc variabil ca întindere şi semnificaţie. Cercetările şcolii româneşti şi îndeosebi ale prof. Haţieganu, Pavel, Păunescu-Podeanu, Spârchez au aprofundat şi fundamentat acest capitol, la fel ca şi cercetările mai recente ale lui Cheli, Dodero, Maratka ; în rest i se acordă un spaţiu destul de restrîns.

Menţionată pentru prima dată în 1820 ca o cauză posibilă de tulburări digestive, Konjetzny în 1925 o descrie sub aspect anatomopatologic, ca stadiu preliminar al ulcerului duodenal. În 1955, Royer introduce biopsia duodenală preluată ulterior de Shiner, Cheli, Dodero şi alţii, permiţînd astfel o analiză morfologică corectă a problemelor puse de duodenite.

Duodenita este inflamaţia cu caracter nespecific a mucoasei duodenale. Această definiţie este susţinută de datele histopatologice, care exprimă caracterele generale ale inflamaţiei.

ETIOPATOGENIE

Incidenţa reală a duodenitei este greu de precizat atîta vreme cît diagnosticul se stabileşte numai prin criteriul clinic şi radiologic. Totuşi, experienţa clinică arată o incidenţă relativ mare a bolii, mai ales a duodenitelor cronice asociate cu alte suferinţe (gastrice, biliare, pancreatice), constituind a doua boală. Duodenitele cronice primitive (izolate) sînt foarte rare, apărînd ca singura manifestare morbidă. În ceea ce priveşte duodenita acută, forma izolată este rară. Ea este asociată de regulă cu gastrita şi enterocolita acută.

Etiopatogenia nu este lămurită. Nu există dovezi convingătoare în favoarea unui singur factor sau unui singur mecanism care să poată fi făcut răspunzător de majoritatea duodenitelor. Unii autori consideră în geneza duodenitei aceiaşi factori ca şi în ulcer, susţinînd această ipoteză prin faptul că ambele boli sînt agravate de aceiaşi factori şi răspund la acelaşi tratament. Ipoteza nu este dovedită suficient.

În ceea ce priveşte etiologia, ea este foarte variată. Duodenitele sînt mult mai frecvente la bărbaţi decît la femei, raportul fiind de 3/1. Incidenţa cea mai mare raportată la vîrstă este între 20 şi 40 de ani. Factorii etiologici sînt legaţi de cele 2 varietăţi clinice : duodenită acută şi cronică. Cele acute pot fi provocate de :

1. infecţii microbiene sau toxine microbiene conţinute în alimentele alterate ;
2. intoxicaţii exogene prin înghiţirea diferitelor substanţe caustice acide şi alcaline ;
3. intoxicaţii endogene (stări uremice).

În duodenitele cronice se pot întîlni :

1. Factori toxico-infecţioşi, în pusee, care repetate de-a lungul timpului generează o inflamaţie cronică. Puseele se datoresc unor germeni, agresiuni virale sau substanţe toxice. Calea de pătrundere poate să fie digestivă (cea mai frecventă), determinată de conţinutul viciat al alimentelor, limfatică prin transmiterea infecţiei de la alte organe abdominale şi canaliculară, prin procesele de vecinătate pancreatico-hepato-biliare.
2. Parazitoze intestinale cu sediul în duoden provocate de Lamblia, *Anchilostoma* sau *strongyloides.*
3. Procese alergice.
4. Tulburări endocrine (hipertiroidie).
5. Stază duodenală în cursul diverticulului duodenal, megaduodenului şi duodenului mobil.
6. Tulburări circulatorii determinînd insuficienţa irigaţiei mucoasei duodenului (insuficienţă circulatorie, ciroză hepatică).
7. Stări carenţiale.
8. Tulburări secretorii gastrice (hiperclorhidria şi anaclorhidria). Hiperclorhidria intervine prin caracterul agresiv peptic, cu un tablou clinic care mimează întrutotul ulcerul duodenal, fără însă ca acesta să fie vizualizat radiologic, iar anaclorhidria prin popularea duodenului de floră bacteriană, incapabilă de a fi sterilizată de sucul gastric anacid.
9. Leziuni difuze ale intestinului subţire (boala celiacă, sprue tropical), cu o patogenie foarte puţin precizată în ceea ce priveşte afectarea duodenului.

Potenţialul etiologic depinde în mare măsură şi de susceptibilitatea individuală. Această complexitate de factori etiologici determină variate tulburări morfofuncţionale ale mucoasei duodenale, integrate toate în expresia clinică de „duodenită".

ANATOMIE PATOLOGICĂ

Pe baza experienței obținute timp de mai mulți ani, cu ajutorul biopsiilor duodenale repetate la aceleași persoane, s-a putut rezolva problema studiului direct al mucoasei prelevate în condiții optime, excluzînd astfel erorile alterărilor autolitice a cadavrelor sau a acelora prin manevre operatorii.

Procesul inflamator poate fi localizat la bulbul duodenal (cel mai frecvent) sau poate cuprinde și restul duodenului (situații mai rare), în special D_2.

Inflamația poate fi localizată la nivelul stratului superficial, în interstițiu sau întinsă la toată mucoasa. Asocierea sa cu alterări epiteliale a dat naștere la tablouri diferite, distingîndu-se varietăți morfologice (după Cheli) :

1. duodenita superficială (54%) ;
2. duodenita atrofică (40%) ;
3. duodenita interstițială (6%).

Macroscopic : în duodenita superficială mucoasa este normală sau ușor hiperemiată, cu pliuri discret tumefiate. În forma interstițială, mucoasa are aspect normal sau este mai netedă, iar în cea atrofică pliurile sînt șterse, suprafața netedă, translucidă, de culoare albicioasă.

Microscopic : în duodenita superficială alterările constau în modificări ale vilozităților, care devin mici și îngroșate, cu o bogată infiltrație polimorfonucleară. În cea atrofică, procesul inflamator este întins la toată grosimea mucoasei, cu o remarcabilă atingere a glandelor Lieberkühn. Numărul glandelor este mult diminuat, uneori acestea sînt dilatate, formînd microchisturi. Se mai remarcă înmulțirea celulelor calciforme și prezența polimorfonuclearelor pînă în stratul muscular. Suprafața mucoasei duodenului se transformă într-o suprafață inertă, în care nu mai este normală nici funcția de secreție și nici de absorbție.

Duodenita interstițială este caracterizată prin turtirea epiteliului superficial și infiltrația cu limfocite, plasmocite, histiocite și eozinofile pînă la *muscularis mucosae.*

Cercetările histologice au mai evidențiat modificări vasculare și nervoase, nespecifice, caracterizate prin procese de arterită, periarterită, nevrită și perinevrită. În sfîrșit, cercetările de histochimie au remarcat modificări ale substratului enzimatic de la nivelul duodenului.

SIMPTOMATOLOGIE

În duodenita acută de obicei este interesat atît stomacul, cît și jejunul (gastroduodenoenterită acută). În aceste situații este greu de a desprinde simptomatologia proprie atingerii mucoasei duodenale. Ne atrag atenția asupra duodenului în special unele simptome ca : grețuri, vărsături alimentare apoi bilioase, dureri de intensitate crescîndă, localizate în regiunea epigastrică și ombilicală. În cazurile grave se adaugă : febră, diaree, dezechilibru hidroelectrolitic, azotemie, hipotensiune arterială pînă la colaps periferic. La examenul obiectiv se constată o sensibilitate difuză în epigastru, regiunea ombilicală și a hipocondrului drept. Examinările de laborator pot indica creșterea leucocitelor, scăderea clorului, sodiului și potasiului în ser, ca rezultat al vărsăturilor și diareei.

În *duodenitele cronice primitive* (izolate, autonome) există un sindrom clinic oarecum bine conturat, sub numele de „sindrom dispeptic duodenal" (Hațieganu).

Acest sindrom apare însă și în alte afecțiuni duodenale constituind numai o etapă de prezumție. Simptomele de bază sînt reprezentate de : grețuri, diminuarea poftei de mîncare și durerea.

Grețurile apar mai ales dimineața după micul dejun, fiind de scurtă durată, uneori însoțite de vărsături. *Pofta de mîncare* este inițial capricioasă, ulterior bolnavul poate deveni anorexic. *Durerile* au de multe ori caractere asemănătoare cu cele ale ulcerului. Alteori apar sub formă de crize paroxistice la intervale lungi de 2—3 luni, localizate în regiunea epigastrică, cu o durată de 2—3 ore. Ele sînt determinate de secreția abundentă acidă, spasme, cu stocarea bilei și a conținutului duodenal, iritația locală a mucoasei duodenale și tulburări de circulație și troficitate. La aceste trei simptome se mai pot asocia de la caz la caz : senzația de plenitudine, eructații, hemoragii diagestive (hematemeză sau/și melenă, sîngerări oculte), anxietate, astenie, cefalee, pierdere în greutate, stare subfebrilă.

În duodenitele cronice secundare (asociate, de însoțire), simptomatologia devine mai polimorfă datorită asocierii cu alte suferințe ale căror manifestări clinice maschează și mai mult tabloul clinic necaracteristic al duodenitelor.

EXAMENELE DE LABORATOR

În prezent dispunem de o serie de investigații care, coroborate cu datele clinice, ne pot confirma diagnosticul de duodenită.

Examenul radiologic este hotărîtor pentru stabilirea diagnosticului cu atît mai mult cu cît alte tehnici de explorare a duodenului nu au intrat în folosință în mod curent (biopsia duodenală, fibroscopie). În comparație cu examenul histologic, el stabilește diagnosticul corect în proporție de 83% (Cheli). Un examen radiologic competent trebuie să analizeze perioada tulburărilor funcționale, perioada de stare și a sechelelor.

Tulburările funcționale pot fi de tip hiperton sau cel mai frecvent hipoton cu stază bulboduodenală, reprezentînd semnul cel mai im-

Scanned with OKEN Scanner

portant și oarecum caracteristic. Se mai pot remarca mișcări peristaltice, brasaj al conținutului și reflux în stomac. Permanentizarea acestor tulburări duce la instalarea unei bulboduodenite. Tulburările funcționale dispar de obicei în urma administrării de substanțe radio-farmacodinamice. În perioada de stare se remarcă alterări evidente ale mucoasei bulboduodenale, însoțite întotdeauna de tulburări funcționale (umbra duodenitei).

Aspectul radiologic tipic al duodenitei se caracterizează printr-o mucoasă neomogenă, cu pliuri îngroșate, neregulate. Dintre segmentele duodenului, bulbul este cel mai frecvent interesat. Se pot remarca aspecte radiologice de bulbită caracterizate prin : bulb iritabil, lacună centrală bulbară, bulb de tip noros, reticular, polipoid, pătat, în formă de seceră. În toate aceste forme conturul bulbului rămîne normal. Cînd bulbita se cronicizează devine mai sinuoasă, dar niciodată deformat sau colțuros ca în boala ulceroasă sau în periduodenită. Modificări radiologice se observă și în D_2 și D_3, mai ales în porțiunea perivateriană, cu aspectul celor din bulbită.

Interpretarea acestor imagini trebuie făcută cu rezervă deoarece ele se observă și la normali, în alergii și în tulburări funcționale, ca o expresie a autoplasticității musculare mucoasei.

În perioada sechelelor, datorită proceselor de scleroză, duodenul se vizualizează la examenul radiologic, cu modificări de calibru, de obicei neregulat, uneori stenozant, peristaltica redusă și mucoasa atrofiată. Aceste modificări se mențin la examenele repetate. Probele radiofarmacodinamice și duodenografice hipotone constituie metode superioare examenului clasic baritat gastroduodenal. Ele înlătură elementul funcțional, făcînd vizibil aspectul organic al inflamației propriu-zise.

Examenul gastroscopic încearcă să aducă un aport important în studiul duodenitelor. Fără a contesta valoarea acestei noi metode, ea nu poate preciza decît modificările mucoasei gastrice, legate de numeroși factori inflamatori, dar și funcționali.

Tubajul duodenal dă indicații de diagnostic în duodenitele microbiene și parazitare. Ca un element oarecare particular, este intoleranța bolnavilor pentru sonda duodenală, care este azvîrlită din duoden ori de cîte ori este introdusă. Sucul duodenal este tulbure, neomogen, cu numeroase flocoane de mucus, cu epitelii și leucocite frecvente, uneori cu hematii. Sucul recoltat steril poate pune în evidență germeni diferiți. În cazuri de infestări, se observă paraziți.

Stimularea cu histamină a secreției gastrice indică valori diferite : normale, scăzute sau crescute. Aceste modificări sînt corespondentul tulburărilor de gastrită.

Biopsia mucoasei duodenale făcută prin aspirație-secțiune stabilește diagnosticul de certitudine. Se remarcă modificări inflamatorii nespecifice, de grade diferite. Noțiunea morfologică de duodenită nu trebuie confundată însă cu noțiunea clinică.

Modificările biologice nu au particularități deosebite.

Nu există în toate cazurile un paralelism între simptomatologia clinică și aspectul histologic, ca de altfel și cu cele radiologice, secretorii, gastroscopice etc.

DUODENITELE ȘI ULCERUL DUODENAL

O problemă particulară este reprezentată de rapoartele între duodenită și ulcerul duodenal. Experiența clinică ne arată frecvent coexistența modificărilor radiologice de ulcer și duodenită. Cercetările bioptice ale lui Aronson și Norfelt au demonstrat prezența duodenitei numai la 4 din 18 bolnavi ulceroși. La aceleași rezultate ajunge și Cheli, prin efectuarea de biopsii duodenale etajate, la bolnavii cu ulcer duodenal. El remarcă existența duodenitei strict limitate pe locul unde ulcerul își are sediul. În afara sediului ulcerului a remarcat existența duodenitei numai la 2 cazuri din 12. Intensitatea modificărilor histologice nu au fost în raport cu vîrsta bolnavului și vechimea ulcerului. Ipoteza că duodenita ar constitui, ca de altfel și în cazul gastritelor, stadiul precoce al ulcerului, apare îndoielnic (Cheli). Este vorba numai de o reacție imflamatorie periulceroasă. Necesitatea unor studii complexe (histologice, radiologice, endoscopice, secretorii etc.) apare deosebit de actuală.

DUODENITELE ȘI GASTRITELE

S-a observat frecvent coincidența gastritelor și duodenitelor, în special cînd există gastrite atrofice. Patogeneza duodenitelor în aceste cazuri s-ar explica prin lipsa de acid clorhidric, ceea ce ar permite dezvoltarea bacteriilor în duoden și secundar apariția duodenitelor. Niedner confirmă aceste fapte la 24 din 29 de bolnavi studiați, iar Classen și colab. la 6 din 31 de bolnavi.

Procese inflamatorii duodenale întîlnim însă și în gastritele hiperclorhidrice, datorită caracterului iritativ cronic al acesteia. În 1962, C. M. Andreson (citat de M. Classen) a reușit și determinat la cîine o duodenită atrofică prin instilarea intermitentă de acid în duoden. Rezultate similare au obținut Konturek și colab. (citați de M. Classen). Adăugarea de pentagastrină a accentuat și mai mult procesele inflamatorii.

Scanned with OKEN Scanner

Frecvența asociației duodenitei cu gastrita și responsabilitatea gastritei în tulburările secreției clorhidropeptice pot emite ipoteza unei geneze comune a ambelor boli.

DUODENITELE ȘI PATOLOGIA HEPATOBILIARĂ

În bolile inflamatorii ale tractului biliar, Koelsch, Nikoloff (citați de Classen) observă modificări inflamatorii duodenale la 45%. Dintre ele, coledocita și papilita dau incidența cea mai crescută. Complexitatea interrelațiilor dintre diferitele segmente ale aparatului biliar și duoden explică polimorfismul manifestărilor clinice. Simptomele duodenale sînt caracterizate prin grețuri, eructații, apetit capricios, asociate celor biliare (dureri, amar în gură, icter, febră, frisoane etc.) În ceea ce privește mecanismul de producere a duodenitelor, el se datorește însămînțării mucoasei duodenale cu diverși germeni, în special colibacil, stafilococ și enterococ.

DUODENITELE ȘI BOALA CROHN

Duodenitele granulomatoase sînt raportate cu o frecvență de 0,5—1,6% (Colcoch, G. W. Jones, Van Patter etc.). Simptomele clinice depind de stadiul evolutiv al bolii și de extinderea leziunilor. Cel mai adesea se întîlnesc epigastralgii însoțite de greață și vărsături. Se mai pot asocia febră, anorexie și micșorare de greutate. Leziunile interesează în special bulbul și ultima porțiune a duodenului. Prinderea în întregime a cadrului duodenal se întîlnește în proporție de numai 20%. Uneori se pot asocia cu localizări gastrice, jejunale sau ileale. Semnele radiologice constau inițial în tumefierea și îngroșarea nodulară a plicilor, iar în fazele mai avansate, îngustări segmentare, alternînd cu dilatații pseudodiverticulare sau o îngustare foarte întinsă, interesînd mai multe porțiuni ale duodenului.

DUODENITELE ȘI PATOLOGIA PANCREASULUI

Patologia pancreasului poate să aibă repercusiuni asupra duodenului, referindu-ne în special la pancreatitele acute și cronice și la neoplasmul de pancreas. Astfel, mărirea capului pancreasului modifică motilitatea și flexurile duodenale, creează posibilitatea stagnării conținutului duodenal și a grefării proceselor inflamatorii. La examenul radiologic, cadrul duodenal este lărgit, iar marginea internă a duodenului liniară. Apar de asemenea, imagini de stază duodenală.

DUODENITELE PARAZITARE

Duodenitele de origine parazitară sînt determinate în primul rînd de lambliază, strongiloidoză sau anchilostomiază, a căror principală localizare este duodenul. Se mai pot întîlni și alți paraziți din grupul cestodelor, trematodelor și nematodelor, care întîmplător se pot fixa la acest nivel.

Lambliaza este cauza cea mai frecventă. Printre bolnavii internați în clinică, incidența ei a fost observată între 1,7 și 2,8% (Koch, Goia, Gherman). Simptomatologia duodenitei lambliazice nu este caracteristică. Frecvent bolnavii acuză dureri în epigastru și hipocondrul drept, diaree, grețuri (foarte frecvent), vărsături, balonări, uneori manifestări de malabsorbție. La aceste acuze se pot asocia simptome extradigestive ca rezultat al acțiunii pe cale reflexă sau toxico-alergică exercitată de parazit.

Radiologic, se remarcă în marea majoritate a cazurilor, o stază duodenală. Modificările histologice constau în infiltrații inflamatorii observate în duodenitele superficiale sau interstițiale. Ca mecanism patogenetic se admite o acțiune directă pe cale traumatică sau inflamatoare, sau indirectă pe cale reflexă sau toxico-alergică.

Strongiloidoza este mult mai rară. În criptele Lieberkühn femelele depun ouă care se transformă în larve. Acestea pătrund în țesuturi și determină modificări inflamatorii de tip cataral, edematos care regresează sau evoluează către o duodenită fibrozantă.

Anchilostoma se întîlnește frecvent în regiunile tropicale și subtropicale, foarte rar în Europa. Se localizează atît în duoden, dar și în jejunul superior. Histologic se remarcă infiltrație marcată în *lamina propria* cu plasmocite și granulocite neutrofile, scurtarea vililor și criptelor, îngroșarea *muscularis mucosae* și a submucoasei. Poate determina malabsorbție și malnutriție.

DUODENITA ÎN CADRUL ALTOR BOLI

În apariția duodenitelor mai pot interveni o serie de alte cauze. Astfel, în stările alergice, după infecții cu stafilococ, *Candida albicans*, corticoterapie prelungită, salicilați, pirazolonice, infarctul de miocard, se pot remarca duodenite cu caracter hemoragic. Efremov, în cadrul colitei ulceroase, a observat duodenite erozive. Diverticulii duodenali, tulburările motorii și anomaliile de situare a duodenului, rezecția stomacului, enteropatiile cronice, tuberculoza, luesul etc. sînt capabile de asemenea de a determina procese inflamatorii duodenale, fie prin contiguitate, fie care rezultat al tulburărilor neurovegetative.

Precizarea caracterului duodenitelor secundare are importanță deosebită pentru că numai cunoscînd cauzele care au determinat-o sau o întreține putem avea reale beneficii terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

COMPLICAȚII

Se pot observa : 1. Modificări ale echilibrului acidobazic cu alcaloză și uremie extrarenală. 2. Hemoragii ușoare sau severe. 3. Periduodenite ca rezultat al extinderii procesului inflamator la seroasă. 4. Anemie feriprivă prin tulburările de absorbție a Fe.

DIAGNOSTIC

Se sprijină pe semnele clinice, radiologice și bioptice. O expresie simptomatologică clinică particulară este absentă, ceea ce trebuie să ne oblige la investigații foarte amănunțite. Prezența greșturilor și a vărsăturilor constituie indicii importante.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut în primul rînd cu ulcerul duodenal. În această ultimă boală, în marea majoritate a cazurilor avem cîteva semne caracteristice. Diagnosticul este dificil cînd radiologic nu se constată imagine de ulcer. Un alt diagnostic trebuie făcut cu gastrita cronică, boală cu o simptomatologie destul de polimorfă. Se mai face diagnosticul diferențial cu dischinezia duodenală, diverticulii duodenali, tumorile duodenale benigne sau maligne. În aceste situații numai examenul radiologic poate stabili diagnosticul de certitudine.

Se pot pune de asemenea probleme de diagnostic diferențial și cu alte afecțiuni ca : pancreatita cronică, enterita cronică, colecistopatiile cronice, boli care au anumite particularități clinice și sînt frecvent asociate cu duodenitele.

EVOLUȚIA

Duodenitele acute evoluează în funcție de agresivitatea bolii și de tratamentul instituit. Ele se pot croniciza, mai ales formele cu pusee repetate. Cele cronice se caracterizează prin alternarea perioadelor de acalmie cu cele dureroase. În perioadele de acalmie, care pot fi de lungă durată sau scurtă durată, bolnavii pot să se bucure de o sănătate perfectă, tolerînd regimul normal sau chiar excesele alimentare.

PROGNOSTIC

Prognosticul este în cea mai mare parte a situațiilor benign, datorită evoluției lungi și a complicațiilor rare.

TRATAMENT

Tratamentul trebuie individualizat și adaptat la stadiul bolii.

În duodenitele acute, dacă se cunoaște agentul patogen nociv, tratamentul constă în spălături gastrice, administrarea de purgativ salin (nu bolnavilor deshidratați și debilitați) sau clismă evacuatorie.

Dieta va fi 1—3 zile hidrică, după care se reîncepe alimentația cu orez, paste făinoase, pîine prăjită, ouă moi, carne fiartă slabă, apoi se trece la pireuri, după cum permite toleranța bolnavului și evoluția bolii. În formele cu tulburări hidroelectrolitice mari se administrează soluție apoasă izotonă de clorură de sodiu, soluție glucozată și clorură de potasiu, în funcție de ionogramă. În cazul infecțiilor microbiene se prescriu antibiotice. Instituirea tratamentului cu alcaline — 4—6 linguriță constituie de asemenea o necesitate.

În duodenitele cronice tratamentul se suprapune celui al ulcerului gastroduodenal, atît sub aspect dietetic, medicamentos, cît și hidromineral.

În cazul duodenitelor secundare se instituie tratamentul cauzal al bolii care a determinat-o sau o întreține, plus tratamentul pe care îl efectuăm în cadrul duodenitei primitive (izolate).

PROFILAXIA

Profilaxia duodenitelor impune aceleași atitudini ca și ulcerul duodenal.

BIBLIOGRAFIE

ARONSON A. R., NORFELT R. G. — The Duodenal Mucosa in Peptic Ulcer Disease, *Amer. J. dig. Dis.*, 1962, 7, 506.

BECK I. T., KAHN D. S., LACERTE M., DOLYMAR J., CALLEGARINI U., GEOKAS M. C., PHELPS E. — Chronic Duodenitis : a Clinical Pathological Entity, *Gut*, 1965, 6, 376.

BÎRZU I. — Radiodiagnostic clinic, vol. I, Ed. medicală, București, 1963.

BOCKUS H. — Gastroenterology, Philadelphia — Londra, 1964.

CHELI R. — Les duodénites. *Acta gastro-ent. belg.* 1970, 2, 110.

CHELI R. — Duodenitis : Facts and Fiction, *Endoscopy*, 1971, 2, 106.

CHELI R. — Duodenitis and Duodenal Ulcer, *Digestion*, 1968, 1, 175.

CLASSEN M., KOCH H., DEMLING L. — Duodenitis, Significance and Frequency. Inflammation in Gut, Editet by Z. Maratka and R. Ottenjann, 1970.

DEMLING L., BECKER V., CLASSEN M. — Examinations of the Mucosa of the Small Intestine with the Scanning Electron Microscope, *Digestion*, 1969, 2, 51.

DIMITRIU C. C. — Diagnostic clinic, vol. II, Ed. medicală, București, 1959.

Scanned with OKEN Scanner

EFREMOV A. V., ERISTABI K. D. — Zabolevaniia dvenadțaziperstnoi kiski Medghiz Moscova, 1969.

ENGELHOLM L., MAINGUET P., DESCHAMPS P., PEETERS J., BUCHIN R., POTVLIEGE P. — Entérite régionale à localisation duodénale, *Acta gastro-ent. belg.*, 1970, 2, 179.

HAȚIEGANU J. — Clinică și patologie medicală, Probleme și lecțiuni, Ed. de Stat, București, 1955.

KONJETZNY G. E. — Über din Bedeutung der Gastritis und Duodenitis für die Pathogenese des Magenduodenalgeschwers, *Verh. dtsch. path. Ges.*, 1925, 20, 165.

MAINGUET P. — Confrontation anatomoradiologique de lesions duodenales rares, *Acta gastro-ent. belg.*, 1970, 2, 189.

MASY S., MARIMONT H. — La duodénographie hypotonique, *Ann. Radiol.*, 1964, 7, 495.

MOGA A., BRUCKNER I. (sub. red.) — Medicină internă, vol. II, Ed. didactică și pedagogică, București, 1967.

NIEDNER F. F. — Klinische histologische Untersuchungen zur Frage der chronischen Enzündung der Duodenum schleimhaut, *Z. Gastroenterol*, 1966, 4, 197.

RIDER I. A. — The Fibroduodenoscop, *Amer J. Gastroenterol.*, 1967, 1, 21.

ROBERTS S. M., HEMILTON W. W. — Regional Enteritis of the Duodenum, *Radiology*, 1966, 86, 881.

SHINER M. — Duodenal biopsy, *Lancet*, 1956, 1, 17.

Articol intrat în redacție la 20.III.1972.

Indicele de clasificare: 616.342—002

Scanned with OKEN Scanner

Toxiinfecțiile alimentare cu *C. perfringens*

J. BITTNER

Institutul „Dr. I. Cantacuzino", Laboratorul de bacterii anaerobe

Primele cazuri de toxiinfecții alimentare cu *C. perfringens* au fost semnalate de Klein în 1895 și de Andrewes în 1899. Rolul germenului ca agent patogen posibil al enteritei era stabilit deci la numai cîțiva ani după ce Wicklein în 1891, Welch și Nuttall în 1892 și Fraenkel în 1893 (Weinberg și Séguin — 1918) demonstrară că acest germen era unul din cei ce provoacă gangrena gazoasă la om.

În perspectiva istorică a celor peste trei sferturi de secol de la aceste evenimente trebuie însă să consemnăm o curioasă paralelă: în timp ce etiologia, clinica, terapeutica și în mare măsură patogenia gangrenei gazoase — boală ce afectează un număr restrîns de oameni — au fost studiate progresiv și pînă în prezent destul de bine elucidate, aceleași aspecte referitoare la toxiinfecția alimentară cu *C. perfringens* — afecțiune ce interesează în fiecare an mii de persoane — sînt de abia la începutul studiului lor.

Fenomenul poate recunoaște două cauze:

1. Gangrena gazoasă provocată de *C. perfringens* este o complicație a plăgilor cu o foarte ridicată mortalitate, în timp ce toxiinfecția alimentară provocată de același germen se vindecă de la sine rapid, mortalitatea fiind excepțională și numai la persoane tarate (Hobbs și Sutton, 1968).

2. Al doilea aspect, legat de primul, constă în faptul că progresul în domeniul respectiv se lovește de necunoașterea unui fenomen fundamental: pentru ce *C. perfringens*, prezent aproape 100% în intestinul omenilor normali (Hines — 1925, Svartz și Brodd — 1931, Meisel și colab. — 1961, Collee și colab. — 1961, Akama și colab — 1966, Bittner și colab. — 1967 și mulți alții), nu dă practic niciodată acolo fenomene patogene. Subliniem că o cantitate de 10^3 germeni/g de materii fecale este considerată încă normală (Sutton și Hobbs, 1968).

Este deci un fapt unanim recunosout în prezent că această toxiinfecție alimentară are o cauză externă, este provocată de ingestia unor alimente contaminate și nu de agenții patogeni existenți în intestinul persoanelor afectate.

În aprecierea riscului posibil de contaminare trebuie să pornim de la ubicuitatea *C. perfringens*. Smith și Holdeman (1968) l-au considerat ca germenul cel mai răspîndit pe suprafața pămîntului dintre bacteriile patogene.

După Fiévaz (1968) „Clostridiile (este vorba în primul rînd de *C. perfringens* — N.R.) sînt susceptibile să contamineze toate alimentele și să altereze cea mai mare parte din ele". (Pe de altă parte, Hobbs și Sutton — 1968 — arată că *C. perfringens* poate fi prezent în milioane de indivizi/g de aliment fără a se putea constata semne de alterare a alimentului respectiv.)

Frecvența *C. perfringens* în alimente a fost stabilită prin numeroase lucrări statistice și experimentale.

Buttiaux și Béerens (1953) au arătat că spori termorezistenți de *C. perfringens* se pot întîlni în număr de 50—200/l de lapte pasteurizat.

Romagnoli și Brezzi (1960), examinînd 407 probe de lapte au găsit un număr între 50 și 6 800 de spori de anaerobi sulfitoreductori/l de lapte, dintre care 95% erau *C. perfringens*.

Dat fiind că majoritatea episoadelor de toxiinfecții alimentare au fost provocate prin preparate de carne, numeroase cercetări au fost dedicate examinării gradului de contaminare a acestui produs alimentar.

Hobbs și Wilson (1959) au izolat tulpini de *C. perfringens* termorezistente în 10,5% din 722 de probe de carne.

După Buttiaux (1968), în Italia și Franța majoritatea probelor de salam conțin 1—100 spori de *C. perfringens*/g.

În Statele Unite, Greenberg și colab. (1966), cercetînd 2 358 de probe de carne de bou, porc sau găină, au găsit o încărcătură medie de clostridii (dintre care majoritatea era reprezentată de *C. perfringens*) de 2,8/g.

Fiévez, citat anterior, consideră că 43% din carnea tăiată, preparatele de carne sau mîncărurile din carne conțin între 1 și 100 germeni *C. perfringens*/g. Acești germeni sînt prezenți chiar în 0,5% din cutiile cu jamboane de calitatea I-a, deci în produse ce au suferit o prelucrare inițială.

În cutiile bombate, germenul se găsea în proporție de 30% din probele examinate.

Germenul a fost izolat într-un mare procentaj din cutiile cu conserve de carne bombate și de Ingram (1952), Buttiaux și Béerens (1955), Leistner (1956), Kelch (1957).

Scanned with OKEN Scanner

În 1967, Nikolaeva a cercetat prezența *C. perfringens* în diferite tipuri de conserve alimentare, în toate etapele fabricării, înainte de sterilizarea finală.

Din 606 probe, 191 au fost pozitive pentru *C. perfringens*, procentul maxim fiind obținut cu legume din pămînt.

Majoritatea celulelor bacteriene erau sub formă vegetativă; numai 27,7% din cazurile pozitive prezentau spori.

Carnea a fost contaminată în proporție de 25%; toaleta prealabilă a vitelor nu a schimbat procentul de izolare a *C. perfringens*.

Interesante sînt și precizările care au fost aduse de diferiți autori cu privire la gradul diferit de contaminare a cărnii, în funcție de starea animalelor înainte de sacrificare.

Astfel, Schoop și Lorenzen (citați de Seidel — 1959) găsesc *C. perfringens* prezent în 68,1% din probele cercetate, provenind de la animale bolnave de diferite specii (frecvența maximă a probelor pozitive a fost la oi — 22,5% — iar minimă la porci — 9,0%).

Nikiporuk (1968) a cercetat 82 de vite și porci sănătoși, de la care a recoltat 650 de probe și 47 de animale deficiente (care suferiseră traumatisme sau aveau boli interne neinfecțioase, bronhopneumonii), cu 366 probe prelevate. Autorul a constatat că la animalele sănătoase *C. perfringens* se putea pune în evidență în 30,9% din probe în mușchi, iar în organele interne în 10—27,5% nivelul fiind de cîțiva zeci de germeni la 1 g. La animalele bolnave cifrele erau de respectiv 70,5% pentru mușchi, 30—62,5% în organe și nivelul de 10^2—10^3 germeni/g. Marea majoritate a tulpinilor izolate erau de tip A.

Autorul consideră că diferența între gradul de contaminare a animalelor sănătoase și a celor deficiente se explică prin diseminarea hematogenă sau limfogenă a germenului din intestin la această din urmă categorie.

În concluzie, putem spune împreună cu Hobbs și Sutton (1968) că „Proprietățile sporilor de *C. perfringens* și larga lor distribuție în natură pledează împotriva încercării de a controla incidența germenului în alimente, mai ales în carnea crudă".

Aceasta revine la a admite că orice aliment neprelucrat trebuie considerat *a priori* ca potențial infectat.

Prin urmare, întreaga optică a toxiinfecțiilor alimentare cu *C. perfringens* trebuie deplasată de pe alimentul infectant (spre deosebire, de exemplu, de ceea ce se petrece în cazul Salmonelelor) spre condițiile epidemiologice favorizante și declanșante ale acestei afecțiuni. Controlul bacteriologic al alimentelor se va reduce în cazul de față la cerințe de a nu se depăși un anumit grad de contaminare.

De altfel, o serie de autori și chiar instrucțiunile de control microbiologic al alimentelor din diferite țări admit prezența unui număr minimal de spori anaerobi, deși nu există încă studii cantitative epidemiologice care să justifice cifrele avansate.

Astfel, Ieniștea (1962) propune să se admită în produsele care se consumă neprelucrate termix maximum 100 bacterii din genul *Clostridium* (sulfitoreductoare) la 1 g; în cele ce vor fi supuse temperaturilor ridicate germenii pot să fie în număr de maximum 5 000/g.

BACTERIOLOGIE

C. perfringens se deosebește de toate celelalte specii ale genurilor *Bacillus* și *Clostridium* prin faptul că diferitele tulpini ale acestei specii pot prezenta o gamă extrem de largă a termorezistenței sporilor respectivi, mergînd de la 30 min la 70° pînă la 5 ore la 100° (Barnes și colab. — 1963).

Fenomenul termorezistenței sporilor unora din tulpinile de *C. perfringens*, stabilit pentru prima dată de Durham în 1897, pare, după cum vom vedea, să aibă o anumită legătură cu proprietățile de toxigeneză și virulență ale tulpinilor respective, dar nu cu celelalte proprietăți morfologice și metabolice ale germenilor.

Definirea noțiunii de „termorezistență a sporilor" este variabilă, după diferiți autori. Unii o consideră ca o rezistență la 100° timp de o oră, alții timp de 30 min. sau de 15 min. (McKillop — 1959, Yamamoto și colab. — 1961). Hobbs și colab. (1953), apoi Hobbs și Sutton (1968), consideră ca spori termosensibili pe cei ce rezistă maximum 10 min. la 100° și ca termorezistenți pe cei ce supraviețuiesc peste acest interval.

Subliniem că nici unul din autori nu a prezentat vreo tulpină de *C. perfringens* a cărei rezistență să depășească temperaturi de 100°.

De altfel, în experiența noastră personală, am constatat că sporii unei tulpini izolate dintr-o toxiinfecție, spori care rezistau 2 ore la 100°, nu supraviețuiau nici 20 min. la 105°.

După Colle și colab. (1961), Braga și Albano (1965), termorezistența sporilor este determinată genetic.

Termorezistența aparține însă unui grup restrîns de unități sporale din întreaga populație bacteriană.

Baltzer și Wilson arătaseră (1965) că prelucrarea termică a unor alimente reduce de cîteva sute de ori numărul de spori *C. perfringens*.

Studiind o tulpină incriminată ca agent etiologic al unei toxiinfecții de masă și utilizînd numai temperatura de 80°, Schubert (1971) constată înainte de expunere un număr de 5,3. 10^3 elemente bacteriene viabile/ml cultură, după 20 min. de expunere — $1{,}0.10^3$, după 80 min. — $2{,}0.10^2$, după 140 min. — 67, iar după 320 și 380 min. cîte 1 spor/ml. Auto-

Scanned with OKEN Scanner

rul este în măsură să reprezinte grafic, sub forma unei drepte, relația între timpul de prelucrare termică și logaritmul numărului de spori viabili.

În experiența noastră, numărul de spori viabili ai tulpinii de care am amintit mai sus a scăzut de cîteva milioane de ori după 60 min. de expunere la 100°, reducîndu-se la cîțiva spori viabili/ml.

Această distribuție extrem de săracă a sporilor termorezistenți în cadrul populației ar putea eventual să explice caracterul variabil și inconstant al proprietăților de termorezistență — așa cum au fost observate de diferiți autori (Willis — 1957, McKillop — 1959, Collee și colab. — 1961, Hall, Angelotti și colab. — 1963, Nakamura și Converse — 1967, Sutton și Hobbs — 1968).

D'Arca Simonetti și colab. (1968) susțin că una și aceeași tulpină poate uneori să dea spori termorezistenți și alteori nu, și că sporii termorezistenți se întîlnesc în general în natură, proprietatea dispărînd apoi în cursul pasajelor succesive în laborator.

Într-o a doua notă, aceiași autori se plîng de faptul că factorul „termorezistență apare și dispare de o manieră atît de imprevizibilă, încît poate duce la „considerații perplexe".

Wild în 1898 a fost primul autor care a lansat presupunerea că sporii produși de *C. perfringens* în fecale ar fi mai termorezistenți decît cei din mediile de cultură.

Pierderea parțială sau totală a termorezistenței în cursul cultivării a fost susținută de Groom și Strong (1966) de Preite și Provisionato (1963) și alții.

În lumina celor arătate mai sus, explicația ar putea fi de altă natură și anume să țină de proprietatea *C. perfringens* de a sporula mai intens în intestin, calitate semnalată de Hobbs și Sutton, dar a cărei explicație autorii nu o găsesc.

Pe de altă parte, Del Vecchio și colab. (1969), păstrînd în frigorifer timp de 4 ani un produs alimentar ce fusese la originea unei toxiinfecții alimentare; au observat fenomenul contrar: sporii tulpinii respective de *C. perfringens* se arătaseră a fi termosensibili în produsul inițial, dar aveau proprietăți de termorezistență după treceri pe medii de cultură.

Se știe că *C. perfringens* este unul din germenii cu cea mai dificilă sporulare. Obținerea sporilor în medii de cultură în număr însemnat reprezintă o adevărată problemă.

Astfel, existența unui număr redus de spori într-o cultură va duce la persistența a extrem de puține elemente sporale viabile după tratarea termică, deci la rezultate foarte variabile și uneori chiar la anomalii, ca cea întîlnită de D'Arca Simonetti și colab. (1968), cînd în unele tuburi de cultură se putea înregistra o rezistență de 60 min. la 100° a unei culturi care în alte tuburi nu rezista nici 30 min. la 100°. Desigur că în acest ultim tub nu exista nici un spor viabil.

Dat fiind că în medii obișnuite de cultură *C. perfringens* sporulează atît de puțin încît aproape niciodată nu se pot vedea sporii în frotiu, s-au imaginat medii speciale de sporulare — pe de o parte, metode de cercetare a capacității de sporulare și a termorezistenței — pe de alta.

Cel mai bun s-a dovedit a fi mediul lui Ellner (1956) (peptonă, „yeast extract", amidon, sulfat de magneziu, fosfat monopotasic, fosfat disodic), apoi cel descris de Angelotti și colab. (1962) (tripticază, casaminoacizi fără vitamine, tioglicolat de sodiu, tiamină). Rezultate mai slabe au fost obținute cu mediile descrise de Klodnizky și Boni (D'Arca Simonetti și colab. — 1968, Del Vecchio și colab. — 1969).

Hall și colab. (1963) au susținut că mediul Ellner nu ar fi indicat, deoarece ar produce spori atipici, care nu dau măsura termorezistenței tulpinii respective; această afirmație însă nu este sprijinită de un material faptic corespunzător.

În experiența laboratorului nostru din ultimii ani am folosit cu rezultate satisfăcătoare un mediu Ellner modificat (prin utilizarea unei anumite peptone — proteoza-peptona nr. 3 și prin adăugarea a 20% ser normal de cal) (Bittner și colab. — 1967).

În ceea ce privește metodologia de lucru, există două tehnici fundamentale; fiecare a fost aplicată în variante diferite.

1. Tratarea termică a produsului la diferite temperaturi, urmată de însămînțarea în medii de îmbogățire, sau tratarea produsului inclus chiar în mediu, urmată de incubarea acestuia la termostat.

2. Însămînțarea produsului în medii de sporulare, incubarea la termostat, urmată de tratare termică la temperaturile dorite a sporilor produși și de reînsămînțare.

Prima metodă are avantajul de a respecta concepția care atribuie sporilor prezenți direct în produs o termorezistență mai mare, iar a doua de a permite o sporulare mai abundentă și deci de a mări statistic șansa de obținere a unor spori termorezistenți.

Prima metodă a fost utilizată de Hobbs (1960), Collee și colab. (1961), McKillop (1959), Turner și Ming Wong (1961), De Riu (1965), De Riu și colab. (1967) și alții. A doua metodă a fost folosită de Brooks și colab. (1957), Yamamoto și colab. (1961), Braga și Albano (1965) și alții.

Și într-un caz și în altul este necesară izolarea și identificarea tulpinilor de *C. perfringens* care s-au dezvoltat în mediile de cultură.

În acest scop se utilizează mai ales mediile cu sulfit de sodiu și fier, mediile cu gălbenuș

Scanned with OKEN Scanner

de ou pentru reacția lecitinazei, adaosul de neomicină sau polimixină ca factor selectiv, cultivarea la temperatura de 45—46°.

Deseori aceste procedee se combină între ele în mod variat.

De o largă utilizare se bucură procedeul cu sulfat de sodiu.

Utilizată pentru prima dată de Wilson și Blair în 1924, metoda se bazează pe faptul că în prezența sulfitului de sodiu și a unei surse de fier, *C. perfringens* pune în libertate fierul metalic, coloniile sale înconjurîndu-se de un halou negru. Această metodă a fost recomandată de Thompson (1939), Buttiaux și Béerens (1953), Fiévez (1968), Mossel și de Waart (1968), D'Arca Simonetti și colab. (1968) și alții. Bîcenko (1960) asocia unui strat de mediu care conținea substanțele chimice respective, un alt strat cu sînge, ceea ce ducea la o mai bună evidențiere a *C. perfringens*, prin dublul caracter al înnegririi și al hemolizei.

Într-adevăr, una din criticile principale ce se aduc mediilor de tip Wilson-Blair se bazează pe faptul că majoritatea celorlalte clostridii produc reacții asemănătoare în mediu (Cameron — 1938, Prévot — 1948, Mossel și colab. — 1956, Narayan — 1967).

De aceea, obținerea aspectului caracteristic în mediu nu ne indică decît o probabilitate de 70—90% pentru *C. perfringens*, corespunzătoare cu preponderența obișnuită a acestui germen asupra celorlalte clostridii.

Pentru a elimina germenii din grupul *Salmonella* și *Proteus*, care pot produce de asemenea înnegrire, Mossel și de Waart (1968) recomandă adăugarea de polimixină B ca agent selectiv.

În sfîrșit, Marshall și colab. (1965) propun combinarea punerii în evidență a trei proprietăți ale *C. perfringens*, pentru a crește șansele de izolare a germenului:

— reducerea sulfitului;

— rezistența la neomicină;

— favorizarea creșterii la temperatură ridicată (46°).

În țara noastră Bittner și colab. (1967) au folosit o metodă selectivă prin adăugarea la mediu a unui amestec de antibiotice: neomicină, streptomicină și polimixină B. Însămînțînd în asemenea condiții probe de fecale, creșteau numai germeni din genul *Clostridium* (în marea majoritate *C. perfringens*) și enterococi.

Unii autori (Hobbs — 1965, Hobbs și Sutton — 1968, Preite și Provvisionato — 1968 și alții) preferă mediile cu lecitovitelină, ca de exemplu mediul Willis-Hobbs (1958) (geloză, gălbenuș, lapte, lactoză, roșu neutru), sau încep studiul cu izolarea pe un mediu de tip Wilson-Blair și îl termină cu identificarea pe mediul Willis-Hobbs (Mossel și de Waart — 1968).

În sfîrșit, în lucrarea sa din 1967, despre care am mai amintit, Nikolaeva, studiind 28 de tulpini aparținînd la 12 specii din genul *Clostridium*, ajunge la concluzia că nici una nu dă cheagul alveolar caracteristic pe care îl dă *C. perfringens* în laptele turnesolat. De aceea, autoarea își realizează întreaga lucrare (reamintim că este vorba de izolarea a 191 de tulpini de *C. perfringens* din 606 probe), folosind numai această metodă.

Dat fiind că prezența tulpinilor termorezistente s-a considerat a fi de primă importanță în epidemiologia toxiinfecțiilor alimentare cu *C. perfringens* (Hobbs și colab. 1953, D'Arca Simonetti — 1968, Goeva și colab. — 1968), să ne oprim asupra problemei frecvenței acestor tulpini. Majoritatea cercetătorilor s-au axat pe studierea incidenței tulpinilor termorezistente în materiile fecale.

Sidorenko (1965) izolează tulpini termorezistente din conținutul intestinal al unor oameni sănătoși în 12% din cazuri, iar Sidorenko și Borovik (1966), examinînd 1 274 de probe de materii fecale, găsesc o incidență medie de 9,4% tulpini termorezistente, aparținînd tipului A. Oka (1966) cercetează incidența tulpinilor termorezistente într-un număr de 1 176 probe de la diferite specii animale (vite, porci, păsări de curte, cîini și pisici), găsind 325 de tulpini, toate termorezistente (probabil că tehnica de lucru era de asemenea natură, încît permitea izolarea numai a acestor tulpini), adică o proporție de 27,6% probe cercetate.

Dintre autorii care au căutat prezența tulpinilor termorezistente în alimente, citățm pe Fiévez (1968), care a găsit sporii acestui germen prezenți în 4,6% din preparatele de carne fierte.

Aceasta prezintă, după cum vom vedea, o importanță epidemiologică evidentă.

Important din punct de vedere epidemiologic este și faptul că incidența sporilor termorezistenți crește mult în toxiinfecțiile alimentare, în probele de fecale ale celor ce au consumat alimentul incriminat.

Astfel, Preite și Provvisionato (1968), supunînd tratării termice 22 de probe de materii fecale ale unor pacienți ce suferiseră o toxiinfecție alimentară cu *C. perfringens*, au găsit că 95,4% din tulpini rezistau 60 min. la 80° și 36,3% suportau timp de 60 min. temperatura de 100°.

Sidorenko și Borisov (1966), studiind 16 tulpini dintr-un episod de toxiinfecție alimentară, găsesc că toate prezentau o rezistență de peste o oră la 100°.

Goeva și colab. (1968), cercetînd tulpinile izolate din fecale de la 29 de pacienți din diferite episoade de toxiinfecție alimentară cu *C. perfringens*, găsesc următoarea distribuție:

— 2 tulpini netoxigene termosensibile;

— 27 tulpini de tip A termorezistente, dintre care :
— 19 rezistînd la 100° peste 2 ore ;
— 3 rezistînd la 100° 1—1½ ore ;
— 5 rezistînd la 100° 30—45 min.

Semnificativă este statistica acestor autori, care demonstrează că la bolnavii cu intoxicații de etiologie necunoscută predominau tulpinile termorezistente (86,3%), în timp ce la persoane sănătoase autorii au găsit numai în 15,3% din cazuri tulpini termorezistente.

Astfel, această lucrare constituie un prim răspuns la propunerea lansată într-un articol editorial din Lancet (1963), care cerea ca de la toți pacienții cu diaree acute să se recolteze materii fecale, acestea să fie ținute o oră la 100° și apoi însămînțate anaerob, pentru a se vedea frecvența tulpinilor rezistente de *C. perfringens* în aceste cazuri.

Căutarea sporilor termorezistenți nu reușește însă întotdeauna în alimentul incriminat, deoarece, după cum vom vedea, procesul epidemiologic respectiv presupune o germinare a sporilor în acest material. Astfel, Preite și Provvisionato, în cursul studierii episodului amintit mai sus, găsesc în produsul alimentar o încărcătură de 120 000 de germeni. *C. perfringens*/g de aliment, dar numai în forme vegetative.

Interesante sînt datele lui Schubert (1971). Autorul găsește în crema de ciocolată care a provocat o toxiinfecție cu *C. perfringens* cantitatea enormă de $1{,}65 \times 10^7$ germeni/ml. După o prelucrare termică de 20 min. la 80°, se constată însă că în această masă de germeni erau de fapt numai 40 de spori.

Pe de altă parte, în fecalele unui pacient, care conțineau $1{,}0 \times 10^7$ germeni/g, după aceeași prelucrare termică (20 min. la 80°), numărul germenilor a scăzut numai la $1{,}9 \times 10^5$. Cu alte cuvinte, față de un conținut în germeni viabili total asemănător, cantitatea de spori din conținutul intestinal al pacientului era de aproape 5 000 de ori mai mare decît cea din aliment. Ceilalți pacienți examinați au prezentat date asemănătoare.

Problema rolului și importanței tulpinilor termorezistente în toxiinfecțiile alimentare cu *C. perfringens* a fost amplu dezbătută în ultimele două decenii. Hobbs și colab. în 1953, analizînd o serie de episoade de toxiinfecții alimentare cu *C. perfringens* apărute în Anglia în perioada 1949—1952, au găsit că în toate cazurile agentul etiologic era o tulpină de *C. perfringens* cu următoarele proprietăți : lipsa hemolizei pe geloză-sînge de cal, producerea numai a unor urme de alfa-toxină, și formarea unor spori capabili să reziste timp de 1—4 ore la 100°. Aceste constatări, formulate din nou de Hobbs în 1965, au fost confirmate în diferite țări de Sutton (1966), Dauer (1961), Hayashi și colab. (1961).

S-a ajuns pînă la împărțirea de către Sterne și Warrack (1964) a tuturor tulpinilor de *C. perfringens* în două categorii : tulpinile „clasice", capabile să provoace gangrena gazoasă și cele de „intoxicație", agenți etiologici ai toxiinfecțiilor alimentare.

În 1965, Collee a susținut că pe lîngă formarea unor spori termosensibili, producerea de alfa-toxină și de hemoliză, tulpinile „clasice" erau și producătoare în exclusivitate de neuraminidază. Moss și colab. (1967) au arătat însă că și tulpinile „de intoxicație" pot produce această enzimă.

Totuși, în aceeași perioadă, s-au auzit și voci diferite. Astfel, McKillop (1959) a descris un episod de toxiinfecție alimentară provocat de o tulpină β-hemolitică, termosensibilă, iar Taylor și Coetzee (1966) au incriminat într-un caz o tulpină termosensibilă, dar nehemolitică.

În 1963, Hall, Angelotti, Lewis și Foter cred că pot să diferențieze un grup „eurasiatic" de tulpini de toxiinfecție alimentară „caracterizat prin tipabilitate serologică, sporulare slabă, cu producere de spori termorezistenți și o activitate hemolitică limitată la producerea de hemoliză parțială pe sînge de cal, bou și oaie", în timp ce tulpinile „americane" prezintă caractere contrarii : „nu sînt tipabile serologic sporulează intens, dar sporii nu sînt termorezistenți și dau o hemoliză activă, atît parțială cît și completă pe sînge de cal, bou și oaie".

O asemenea împărțire geografică a tulpinilor nu s-a dovedit viabilă în continuare.

În 1968, Hobbs și Sutton reiau în discuție problema, arătînd de astă dată că există trei mari grupe de *C. perfringens* tip A :

„tulpini clasice care sînt β-hemolitice pe agar cu sînge de cal și formează spori ce supraviețuiesc rareori la 100° mai mult ca 10 min. ; tulpini producînd numai urme de lecitinază, care sînt nehemolitice și formează spori rezistînd la căldură, supraviețuind cel puțin 60 min. la 100° în mediu cu carne fiartă ; tulpini termosensibile, nehemolitice, producînd cantități variabile de lecitinază. Între aceste trei grupe survin suprapuneri. Deși germenii din al doilea grup au fost considerați inițial ca tulpini de intoxicație alimentară, se știe în prezent că și tulpini din celelalte două grupe sînt capabile să provoace intoxicația alimentară".

Într-adevăr, în același an, Sutton și Hobbs descriau 5 episoade de toxiinfecție provocate de tulpini termosensibile de *C. perfringens* și alte 4 cu un amestec de tulpini termosensibile și termorezistente.

Problema a fost studiată în aceeași perioadă de Hauschild și colaboratorii săi. Astfel, Hauschild, Niilo și Dorward, în 1967, au putut provoca la miei o toxiinfecție cu o tulpină de *C. perfringens* nehemolitică și termosensibilă, prezentînd aceleași simptome ca cele provocate

Scanned with OKEN Scanner

de tulpinile termorezistente. O experiență asemănătoare a fost realizată de Hauschild și Thatcher în 1967 pe voluntari umani. În anul următor, Hauschild și Thatcher realizează experiența complementară, provocînd gangrena gazoasă la cobai cu tulpini izolate din toxiinfecții alimentare, termosensibile și hemolitice.

Autorii se exprimă categoric: „se trage concluzia că un număr de tulpini termosensibile, β-hemolitice de *C. perfringens* pot să provoace atît gangrena gazoasă cît și intoxicația alimentară și că diviziunea actuală a tulpinilor de *C. perfringens* de tip A într-o grupă clasică și una de intoxicație alimentară nu mai poate fi susținută".

Este însă de remarcat că prezența sau absența proprietăților hemolitice avea o mare importanță pentru virulența și respectiv capacitatea tulpinii respective de a provoca gangrena gazoasă.

Pe de altă parte, diferiți autori au infirmat relația între termorezistență și celelalte proprietăți — absența hemolizei și a lecitinazei. Astfel, Sidorenko și Borisov izolează dintr-un episod de toxiinfecție alimentară 16 tulpini care erau β-hemolitice, toxigene (unul din bolnavi a avut lecitinaza prezentă chiar în scaun !), dar totodată termorezistente.

Alte dificultăți survin în însăși interpretarea noțiunii de capacitate hemolitică. Se consideră ca o noțiune clasică aceea că cele două zone de hemoliză, prezente în jurul coloniilor de *C. perfringens*, sînt produse de toxine diferite: β-toxina produce hemoliza totală, situată în vecinătatea imediată a coloniei și puțin întinsă, în timp ce α-toxina produce zona următoare, mult mai extinsă, dar incompletă. În 1969, Schulze și Nakamura fac însă presupunerea că diferitele grupe active, prezente în α-toxină, ar putea să răspundă atît pentru hemoliza completă, cît și pentru cea parțială.

În concluzie, din problema termorezistenței sau termosensibilității sporilor de *C. perfringens* nu a mai rămas decît semnificația epidemiologică, deoarece concluziile anchetei epidemiologice pot fi diferite într-un caz sau altul, așa cum vom vedea în continuare.

Înainte de a încheia acest capitol, cîteva cuvinte despre un caz particular.

În perioada postbelică, s-au înregistrat în Germania o serie de episoade de toxiinfecții alimentare grave, luînd forme de enterită necrozantă, avînd o mortalitate ridicată și din care s-au izolat tulpini de *C. perfringens* cu o termorezistență de pînă la 4 ore la 100°, care au fost încadrate în tipul F al germenului (Ernst — 1948, Schütz — 1948, Zeissler și Rassfeld-Sternberg — 1949, Marduse și Kőnig — 1950).

Cazuri asemănătoare nu au mai fost semnalate decît în 1963 în Noua Guinee (Murrell și Roth).

Între timp, tulpinile respective au fost încadrate în tipul C.

Condițiile de apariție a acestui tip particular de toxiinfecție intestinală nu au fost pînă în prezent elucidate.

Sub o formă generală se poate spune că în ambele cazuri era vorba de populații găsindu-se într-o stare deficitară din punct de vedere biologic, însă aceasta nu ne clarifică nici asupra cauzelor directe ale apariției acestei forme de boală, nici asupra motivelor cantonării tipului C de *C. perfringens* (cunoscut ca tip animal) în intestinul uman.

Cu toată gravitatea sa, enterita necrozantă rămîne o apariție cu totul sporadică, avînd deci o semnificație epidemiologică neînsemnată în comparație cu forma obișnuită de toxiinfecție alimentară cu tipul A de *C. perfringens.*

EPIDEMIOLOGIE

Pe măsură ce tehnicile de analiză bacteriologică și epidemiologică s-au perfecționat, cazurile de toxiinfecții alimentare cu *C. perfringens* au fost semnalate din ce în ce mai frecvent și în mai multe țări.

Faptul că primele descrieri ale unor asemenea episoade, cu o interpretare corectă a procesului epidemiologic, au apărut în Anglia încă în timpul războiului (Knox și MacDonald — 1943, McClung — 1945) poate explica de ce inițial s-au descoperit mai multe cazuri de asemenea toxiinfecții în această țară. Comentînd situația, Hobbs și Sutton (1968) scriu: „Atunci cînd atenția Serviciului de laboratoare al sănătății publice s-a îndreptat spre acest germen în calitate de cauză a intoxicațiilor alimentare, multe episoade care nu ar fi fost diagnosticate pînă atunci au fost atribuite alimentului vehiculant și agentului patogen respectiv; majoritatea celorlalte țări au recunoscut cu întîrziere calitatea *C. perfringens* de agent al intoxicației alimentare.

Ulterior însă, depistarea toxiinfecțiilor cu *C. perfringens* s-a îmbunătățit și procesul continuă cu rapiditate în zilele noastre.

Au fost descrise asemenea episoade în Franța, Italia, Statele Unite, Japonia, U.R.S.S., Suedia etc.

Acolo unde metodele sînt mai bine puse la punct și mai răspîndite în masă, cifrele înregistrate sînt impresionante. Există totodată un contrast net între numărul relativ restrîns de episoade provocate de *C. perfringens*, în comparație cu ceilalți agenți patogeni principali ai toxiinfecțiilor alimentare (Salmonelle, stafilococ) și numărul mare de persoane afectate. Aceasta se explică prin specificul toxiinfecțiilor provocate de *C. perfringens*, de a apare în mari unități de deservire publică, în condiții pe care le vom analiza în continuare.

Astfel, Vernon (1968), analizînd statisticile de toxiinfecții alimentare din Anglia pentru

Scanned with OKEN Scanner

anul 1966, arată că din cele 3 744 de episoade de toxiinfecții alimentare provocate de agenții patogeni principali, 2 496 erau cauzate de salmonele și numai 63 de *C. perfringens*. Totuși, numărul mare de cazuri era de 4 214 pentru salmonele și 1 947 pentru *C. perfringens*. Un simplu calcul ne va arăta că media numărului de cazuri pe episod a fost aproape de 20 ori mai mare pentru *C. perfringens* decît pentru salmonele.

Datele oficiale publicate de Centrul Național pentru boli transmisibile din S.U.A. în anul 1969 dau cifre foarte ridicate pentru toxiinfecțiile alimentare cu *C. perfringens*, respectiv 17,5% din totalul episoadelor cu 64,9% (!) din totalul cazurilor.

Făcînd o raportare la situațiile respective pentru salmonele, pe care le întîlnim în aceeași statistică, întîlnim o proporție asemănătoare cu cea comunicată în statistica engleză, ceea ce ni se pare semnificativ.

Subliniem că o singură izbucnire epidemică de toxiinfecție cu *C. perfringens* în 1969, în Statele Unite, a cuprins peste 13 000 copii de școală.

În R.F.G., toxiinfecția apărută într-o clinică din Würzburg, studiată de Schubert (1971) a afectat 800—900 persoane din cele peste 1 200 care au consumat alimentul.

Dacă la acestea adăugăm că și în U.R.S.S. Sidorenko (1965) consideră intoxicațiile alimentare cu *C. perfringens* ca ocupînd al treilea loc (după cele cu salmonele și stafilococ), vom trage concluzia că în prezent această afecțiune se găsește cu siguranță pe unul din primele trei locuri ca frecvență în cadrul toxiinfecțiilor alimentare. Nu este exclus ca îmbunătățirea și extinderea în continuare a metodelor de diagnostic bacteriologic să ne dea în viitor cifre și mai ridicate.

Vom începe analiza condițiilor epidemiologice ale acestei afecțiuni cu descrierea unui episod pe care însiși autorii (Hobbs și Sutton — 1968) îl consideră ca model :

„Doi curcani de cîte 21 livre (aproximativ 10 kg — N.R.), congelați și înfășurați într-o foaie de politen, au fost achiziționați pentru un mare dineu. Ei au fost lăsați să se dezghețe lent, timp de 36 de ore în sacii de politen și apoi umpluți cu carne pentru cîrnați, pîine și pătrunjel. Timpul de coacere pare să fie fost într-o oarecare măsură inadecvat. Apoi au fost scoși din cuptor și lăsați să stea timp de două ore deasupra acestuia, apoi puși din nou în cuptor pînă a doua zi ; probabil că nu a existat la dispoziție un alt loc de păstrare. A doua zi curcanul a fost tăiat, pus în farfurii încălzite, acoperit cu sos cald și păstrat în cuptorul cald pînă la servire. Din cele 120 de persoane prezente la dineu 27 s-au îmbolnăvit și o pacientă, o femeie în vîrstă cu morbul Pott, a murit".

Aici găsim condițiile fundamentale ale toxiinfecției alimentare cu *C. perfringens* : prelucrarea unor bucăți mari de carne și răcirea lentă a acestora. Bucățile de carne pot să fie de vită, de porc sau de pasăre. Condiții foarte favorabile pentru dezvoltarea *C. perfringens* se găsesc în bucățile de carne rulate.

Totuși, infecția se poate realiza și cu alte categorii de alimente ca supă, sos de ciocolată etc.

Momentul capital și care nu se lipsește din nici un asemenea episod este răcirea lentă după prelucrarea termică, fie din cauză că nu există spații frigorifice suficient de mari pentru păstrarea mîncării, fie că se dorește în mod intenționat să se păstreze mîncarea caldă pentru a putea fi servită timp de mai multe ore unor serii succesive de consumatori.

În această perioadă, sporii rămași viabili în produsul în care există condiții anaerobe se multiplică. Să ne amintim că pentru a se declanșa o toxiinfecție alimentară cu *C. perfringens* este absolut obligatorie o dezvoltare prealabilă a germenilor în aliment și ingerarea lor în mari cantități.

Indicam mai sus că regăsirea unor spori termorezistenți în scaunele pacienților care au consumat alimentul incriminat are importanță pentru ancheta epidemiologică.

Într-adevăr, dacă episodul este provocat de tulpini termosensibile — pot fi presupuse mai multe categorii de deficiențe în preparare :

— în bucăți de carne prea mari, temperatura internă nu depășește 85—90°, nici după 2—3 ore de la prelucrarea termică (Sylvester și Green — 1961, Woodburn și Kim — 1966) ;

— în carnea congelată, supusă acțiunii căldurii fără a fi perfect decongelată anterior, temperatura atinsă poate să fie sub cea necesară ;

— preparatele pot fi contaminate accidental cu spori, după prelucrarea termică de către personalul care participă la preparare.

Dacă la originea episodului se găsesc spori termorezistenți, condițiile de pregătire pot să fie perfect corespunzătoare, în afară de factorul decisiv — răcirea lentă. În acest caz, se demonstrează importanța fundamentală a acestei condiții.

În cursul preparării termice un mare număr de spori pot să fie omorîți, așa cum am arătat mai sus; în schimb, cei viabili germinează mai ușor, datorită șocului termic.

După Hobbs și Sutton (1968), există trei împrejurări care favorizează germinarea masivă și rapidă a sporilor de *C. perfringens* în preparatele alimentare în care s-au creat și celelalte condiții:

— șocul termic ;

— timpul scurt al generațiilor ;

— favorizarea creșterii la temperatura de 46—47°.

Scanned with OKEN Scanner

După Fiévez (1968), 97 din tulpinile sporulate termorezistente de *C. perfringens* necesită șoc termic pentru dezvoltarea lor.

După Roberts (1968), dintre tulpinile termosensibile 30—50% se pot dezvolta fără șoc termic, dar dintre cele termorezistente numai 0,2—5% se pot dezvolta fără șoc termic.

Același autor consideră că șocul termic se realizează la 75—80°, dar Sutton și Gilbert au găsit tulpini care necesitau un șoc termic la 100° pentru dezvoltare. După Barnes, Despaul și Ingram (1963), numai 3% din tulpinile termorezistente de *C. perfringens* se pot dezvolta fără șoc termic.

Preparatele în care s-a multiplicat *C. perfringens* în condițiile arătate pot conține cantități foarte mari de germeni (milioane de bacterii pe ml sînt cifre deseori citate), fără ca proprietățile lor organoleptice să se modifice.

În concluzie, toxiinfecția cu *C. perfringens* apare în condițiile cele mai puțin criticabile din punctul de vedere al igienei alimentare și ținînd seama de această situație și de larga răspîndire a germenului, numărul de cazuri semnalate, chiar acolo unde tehnica bacteriologică de izolare și identificare a acestui germen este pusă la punct, pare încă prea mic.

S-ar putea ca nu toate tulpinile să fie capabile de a provoca toxiinfecția alimentară, așa cum a sugerat un articol din Lancet (1963), dar aceasta, ca și alte condiții speciale, rămîn încă să fie precizate.

CLINICA

Această afecțiune este complet diferită de gangrena gazoasă clasică provocată de *C. perfringens*.

Reproducem, după Preite și Provvisionato (1968), un tabel al simptomelor prezentate la 32 de studenți bolnavi, pe care i-au studiat autorii :

Simptome	Prezente	Absente
Diaree	32	0
Vomă	0	32
Dureri abdominale	29	3
Febră	1	31
Prostrație	15	17
Alte simptome	0	32

Incubația este de 2—24 de ore, iar durata simptomelor de obicei de la cîteva ore la 2—3 zile. Simptomele apar brusc, cu diaree masivă, foarte frecventă, uneori sanguinolentă și dispar tot așa, dar rareori se pot menține, ca și preponderența germenilor în scaun, pînă la una, sau chiar cîteva săptămîni. Diareea se însoțește de o cantitate enormă de gaze.

Întreg tabloul, ca și apariția sa simultană la un mare număr de persoane, este destul de caracteristic.

Sidorenko și Borisov (1966) au descris cîteva cazuri cu alură mai gravă.

Într-un episod cu 4 bolnavi, aceștia au avut febră și apoi o stare subfebrilă, timp de cîteva zile. Durerile epigastrice au persistat aproape o săptămînă. La doi din bolnavii mai sever afectați, s-a găsit lecitinaza chiar în scaun.

Tulpinile izolate din scaune au dat reacții aglutinante negative cu serurile bolnavilor, la început, însă în a 10-a zi de boală reacția era pozitivă la 1/200—/400 pentru trei din bolnavi.

De asemenea, sărurile precipitante, preparate pe iepuri, au demonstrat identitatea a 5 tulpini izolate de la 3 bolnavi și a 3 din carnea uscată.

Un alt caz, dintr-un episod sporadic, prezintă o stare gravă, cu dureri mari, grețuri și vărsături, 15 scaune pe zi, cu bule de gaz ; T.A. = 100/0. O tulpină de *C. perfringens* cu spori termorezistenți se izolează din fecale, apa de spălătură stomacală și chiar din sînge. Titrul aglutinant al serului bolnavului față de această tulpină a crescut la 1/400—1/800 în 10 zile.

După cum se vede, utilizarea metodelor serologice, preconizate de acești autori, pare să deschidă perspective interesante.

În perioada de plină evoluție, are loc o multiplicare considerabilă a germenului în scaun, care poate să ducă la substituirea aproape completă a florei normale intestinale, ceea ce apare în mod evident la bacterioscopia directă a materiilor fecale. Însămînțarea scaunului în condiții anaerobe poate duce la obținerea unor culturi pure de *C. perfringens*. Uneori se multiplică în intestin concomitent și tulpina proprie de *C. perfringens*, precum și alți anaerobi din genul *Clostridium*.

PATOGENIE

Prin cercetări complicate, experimentale și pe voluntari umani, o serie de autori s-au străduit să răspundă la dificilele probleme de patogenie pe care le ridică toxiinfecția alimentară cu *C. perfringens*.

O interpretare originală este dată de Nygren (1962), care susține că fosforilcolina, ce rezultă din descompunerea lecitinei de către lecitinaza *C. perfringens* în carne, înainte de consum, este responsabilă pentru simptomele de enterită după ingestie. Autorul a reușit să grăbească tranzitul intestinal cu ajutorul fosforilcolinei la șoareci și la maimuțe, precum și să constate creșterea motilității ansei intestinale izolate la iepure, sau a ansei ligaturate de pisică, sub acțiunea aceleiași substanțe. Autorul consideră că și alți germeni producători de lecitinază, în primul rînd *B. cereus*, dau efecte similare.

Într-un referat general recent, Nakamura și Schulze (1970), numesc lucrarea lui Nygren „publicația cea mai stimulatoare și de influ-

Scanned with OKEN Scanner

enţă din cele ce s-au ocupat de mecanismul patogenităţii".

Totuşi alţi autori nu au reuşit să confirme aceste experienţe (Weiss, Strong şi Groom — 1966). Fosforilcolina nu a produs nici un fel de simptome la voluntari umani (Nelson şi colab. — 1966).

Numeroasele date epidemiologice sugerau că, pentru a realiza boala, este necesară ingerarea unei mari cantităţi de germeni. Această condiţie a fost confirmată prin experienţele realizate pe voluntari umani (Hobbs şi colab. — 1953, Dische şi Elek — 1957).

În 1967, Gasilina realizează o serie de experienţe pe şoareci, utilizînd cantităţile de 1, 10 şi 100 miliarde de germeni, introduşi pe cale bucală în stomac. Autoarea obţine fenomene de enterită, urmată de mortalitate, care era de 16% pentru şoarecii adulţi (18—20 g) şi de 32% pentru animalele de 8—10 g. Fenomenele se însoţeau de septicemie, cu însămînţări pozitive din diferite organe şi toxina părea să joace un rol în instalarea afecţiunii.

Populaţia bacteriană bogată ingerată în cursul toxiinfecţiei la om ar putea să acţioneze prin toxina preformată, dar, după cum arată Hobbs şi Sutton (1968), nimeni nu a reuşit „să reproducă simptomele intoxicaţiei intestinale folosind filtrate de cultură ce conţineau toxinele cunoscute ale *C. perfringens*".

Mecanismul sugerat de aceşti autori era: „funcţiunea dozelor mari microbiene trebuie să fie iniţierea multiplicării (în intestin — N.R.), astfel încît temporar *C. perfringens* predomină asupra celeilalte flore. Aceasta poate duce la producerea unei substanţe toxice care creşte motilitatea intestinului, sau la efecte mecanice, ca formarea de gaz, scăderea pH-ului, creşterea anaerobiozei, sau alţi factori ce interferează cu absorbţia de apă".

Examenele anatomopatologice care s-au făcut în rarele cazuri cu sfîrşit letal, nu au adus prea multe elemente care să contribuie la elucidarea mecanismelor patogenice.

S-au pus în evidenţă distensia, congestia şi injectarea, în intestinul subţire şi cel gros (Parry — 1963, *British Medical Journal* — 1963).

Un efort considerabil spre elucidarea patogeniei acestei afecţiuni a fost făcut în ultimii ani de Hauschild şi colaboratorii săi (1967—1971).

În 1967, Hauschild şi Thatcher reuşesc să reproducă boala, experimental la oameni, cu celule în formă vegetativă, fără mediu de cultură. În acelaşi an, Hauschild, Niilo şi Dorward reuşesc să reproducă sindromul la miei, atît prin ingestie, cît şi prin introducerea în duoden, pe cale chirurgicală. Într-un caz şi în altul, celulele erau suspendate în mediul de cultură. Supernatantul nu putea reproduce sindromul, iar imunizarea prealabilă împotriva alfa-toxinei nu apăra animalele. Simptomele au fost produse în egală măsură de tulpinile izolate din intoxicaţiile alimentare (termorezistente) şi de cele „clasice" (termosensibile).

În acelaşi an, Hauschild, Hilsheimer şi Thatcher demonstrează, tot pe voluntari umani, că posibilitatea de a obţine boala depinde de rezistenţa la acid a culturii, care trebuie să treacă prin stomac. O cultură tînără, acido-sensibilă, nu avea acţiune, care din contră prezentă în cazul folosirii unei culturi mai vechi, acido-rezistente. Încă din 1953, Howie, Duncan şi Mackie remarcaseră atacuri de diaree şi prezenţa aproape constantă a *C. perfringens* şi chiar a alfa-toxinei în stomacurile rămase după gastrectomie. Ulterior, Duncan şi colab. (1954) au găsit cantităţi mari de *C. perfringens* în fecalele unor pacienţi după gastrectomie.

Duncan şi Strong, în 1969, obţin rezultate similare la iepuri tot cu celule vegetative suspendate în mediu de cultură.

Între timp, în 1968, Duncan, Sugiyama şi Strong pe de o parte şi Hauschild, Niilo şi Dorward pe de alta, lucrînd cu anse ligaturate de iepuri şi respectiv miei, reuşesc să demonstreze o acţiune directă a germenilor pe pereţii intestinali — respectiv o acumulare de lichid intestinal numai în ansele injectate şi nu în cele adiacente.

În 1969, Duncan şi Strong arată pentru prima dată că fenomenele de enterită la iepuri şi acumularea de lichid în ansele ligaturate puteau fi reproduse şi cu extracte celulare, dar şi cu lichidele supernatante concentrate. În acelaşi an, Satterlee şi Walker au reuşit să reducă timpul de pasaj intestinal la şoarecii hrăniţi cu fracţiuni din lichidul supernatant de cultură de *C. perfringens*. Acest material toxic nu era alfa-toxină, dar rezultatul se putea obţine şi cu alfa-toxină, sau cu fosforileolină, dacă se administrau în cantităţi crescute.

Tot în 1969, Schulze, Nakamura şi Jutila arată că şoarecii „germ-free", hrăniţi forţat cu spori *Perfringens*, sau celule vegetative, nu au reacţionat. Dacă însă sporii sufereau în prealabil un şoc termic de 15 min. la 80°, ei provocau o diaree saguinolentă la şoareci, atît la cei „gram-free", cît şi la cei normali.

În 1970, Hauschild, Niilo şi Dorward susţin pentru prima dată că au reuşit să extragă din celulele sporulate de *C. perfringens* factorul enteropatogen principal, care este un component termolabil, nedializabil. Au mai existat însă şi alţi doi factori care produceau diaree la miei, deşi cu acţiune mai redusă: un factor termostabil şi probabil dializabil, din supernatantele culturilor cu celule în forme vegetative şi gazul din cultură.

În acelaşi an, aceiaşi autori merg mai departe, aducînd clarificări preţioase ale fenomenului. Folosind tehnica inoculării în ansele li-

Scanned with OKEN Scanner

gaturate de miel, cu care testează cele două produse, ei constată că numai extractele celulare au acțiune, în timp ce concentratele supernatantelor de celule vegetative nu acționează. Serurile imune de iepure, preparate cu extractele de celule sporulate, inhibă complet acțiunea extractelor celulare atunci cînd sînt injectate în anse împreună cu acestea. Dacă celulele vegetative sînt inoculate împreună cu mediul de cultură, sporulează în anse și acționează asupra acestora, dar în acest caz acțiunea respectivă nu mai era împiedicată de serul imun preparat cu extractele de celule sporulate.

În concluziile lor, autorii arată că datele pe care le-au obținut sugerează „o corelație posibilă între sporulare și producerea factorului enteropatogen".

Tot în 1970, Hauschild constată că extractul din celule sporulate de *C. perfringens,* a cărui activitate a fost descrisă mai sus era capabilă să producă și o reacție eritematoasă în administrarea intradermică la cobai și la iepuri. Această reacție nu era datorită nici uneia din toxinele cunoscute de *C. perfringens.*

Atît activitatea enteropatogenă, cît și cea eritematoasă, erau eluate ca o singură fracțiune pe o coloană Sephadex G-100. Ambele activități erau termolabile, nedializabile, precipitabile cu sulfat de amoniu, antigenice și insensibile la tratarea cu antitoxină *Perfringens* de tip A.

Trei tulpini de *C. perfringens* analizate aveau activități de intensitate foarte diferită, dar întotdeauna acțiunea enteropatogenă și cea eritematoasă mergeau în paralel. După cum arată autorul, „s-a tras concluzia că activitățile enteropatogenă și eritematoasă sînt datorite aceluiași component al celulelor sporulate de *C. perfringens*". Autorul arată în continuare că „testarea factorului enteropatogenic prin testul cutanat este rapidă, reproductibilă, precisă și de aproximativ 1 000 de ori mai sensibilă ca tehnica ansei intestinale la iepure".

În 1971, Niilo, Hauschild și Dorward imunizează miei cu extracte din celule sporulate de *C. perfringens,* producînd anticorpi care neutralizează, după fixare *in vitro,* atît activitatea enteropatogenă, cît și pe cea eritematoasă a extractelor. Imunodifuziunea în acest cuplu de antigen-anticorp produce o singură linie specifică de precipitare. Totuși, animalele imunizate nu sînt protejate împotriva inoculării intraduodenale sau în ansă ligaturată a extractelor celulare. Nici administrarea repetată de 9 ori intraduodenal timp de 70 de zile a extractelor nu duce la formarea unei imunități locale sau generale, care să apere față de inocularea ulterioară a extractului.

În continuare, tot în 1971, aceeași grupă de autori constată că celule vegetative, care nu aveau activitate eritematoasă, injectate în ansa ligaturată de miel, împreună cu mediul de cultură, sporulează *in situ* și produc factor eritematos cu aceleași proprietăți ca cel obținut *in vitro* și neutralizabil de serul anti, preparat cu factor obținut *in vitro* și adsorbit cu extracte din celulele vegetative.

Autorii trag o concluzie foarte importantă și anume că „factorul eritematos este agentul cauzal al enteritei cu *C. perfringens* de tip A. Se propune termenul de „enterotoxină *C. perfringens*", ca denumire pentru factorul eritematos".

Tot în 1971, Hauschild, Walcroft și Campbell arată că administrarea intrastomacală, la maimuțe *Cynomolgus,* a enterotoxinei *C. perfringens,* purificată parțial prin gel-filtrare, a provocat vomitări și diaree. Aceste acțiuni erau complet neutralizate de anticorpii antienterotoxici.

În același an, Duncan și Strong realizează de asemenea experiențe de transmitere a toxiinfecției la maimuțe, cu diferite tulpini de *C. perfringens.*

Sfîrșitul anului 1971 aduce o nouă etapă importantă în aceste lucrări. Hauschild și Hilsheimer purifică enterotoxina prin cromatografiere în gel și schimbători de ioni. Electroforeza în disc de gel permite separarea în trei compuși biologic activi, dintre care numai unul este principal; celelalte două par să rezulte din cel principal, ca urmare a cromatografiei cu schimbare de ioni.

Produsul purificat este astfel caracterizat de autori:

„Spectrul de adsorbție în ultraviolet al enterotoxinei purificate este caracteristic pentru proteine. Toxina este în esență lipsită de acizi nucleici, de acizi grași, de lipide fosfatate și de hidrați de carbon reducători. Greutatea sa moleculară aparentă este de 36 000 $\pm$ 40 000, raza sa Stokes este de 2,6 mμ și punctul izoelectric la pH = 4,3. Toxina purificată este enterotoxică pentru ansa intestinală ligaturată de iepure și are o toxicitate specifică de aproximativ 2 000 D.L.M. șoarece/mg N".

După cum se vede, lucrările grupului de autori canadieni conduși de Hauschild par să se fi angajat ferm pe drumul cel bun spre rezolvarea bazelor biologice și patogenice ale toxiinfecțiilor alimentare cu *C. perfringens.*

CONCLUZII

Toxiinfecția alimentară cu *C. perfringens* ocupă o situație cu totul particulară între afecțiunile intestinale: recunoscută ca entitate nosologică cu trei sferturi de secol în urmă, fiind probabil cea mai răspîndită toxiinfecție alimentară ca număr de persoane afectate, ea a rămas aproape complet ignorată în afara Angliei, pînă în 1953, cînd lucrarea lui Hobbs și colab. a deschis drumul studierii sale în diferite țări.

Greutățile obiective de studiu constau în: dificultățile bacteriologiei anaerobe, natura epidemiologică particulară, rapiditatea evoluției, dificultăți ecologice decurgînd din prezența constantă a *C. perfringens* în intestinul normal.

Pentru un timp progresul a fost întîrziat de concepția necorespunzătoare a existenței a două categorii de *C. perfringens*: tulpini „clasice", producătoare de alfa-toxină și hemolitice, cu spori termosensibili, tulpini ce constituie agenții patogeni ai gangrenei gazoase și tulpini de „intoxicație alimentară", slab producătoare de alfa-toxină, nehemolitice, cu spori termorezistenți — agenți patogeni ai intoxicației alimentare.

Lucrările foarte avansate, de ultim moment, ale lui Hauschild și colab., par să aducă o elucidare a biologiei și patogeniei afecțiunii, prin izolarea unei enterotoxine comune germenilor termorezistenți și celor termosensibili, dar existentă numai în formele sporulate, antigenică, neutralizabilă de serul specific preparat împotriva sa și ușor de pus în evidență prin acțiunea sa eritematoasă la cobai și iepuri.

Din punct de vedere epidemiologic, se constată apariția episoadelor aproape exclusiv în cantinele mari, în special prin dezvoltarea germenului în bucăți mari de carne.

Deseori carnea, sau supa, sau alt preparat, distribuit în mari cantități sînt prelucrate termic în așa fel încît temperatura din interior nu depășește 85—90°, astfel că nu distruge sporii de *C. perfringens*, chiar termosensibili, prezenți acolo, ci din contră, prin șocul termic le facilitează dezvoltarea. Esențial însă nu este acest moment, deoarece sporii termorezistenți ai unora din tulpini pot rezista și la o prelucrare termică oricît de corectă, ci *răcirea lentă a mîncării preparate*, fie datorită capacității reduse de refrigerare, cînd se folosesc vase prea mari, fie refrigerării prea încete, de exemplu a unor bucăți prea mari de carne (chiar la frigider), fie în sfîrșit datorită păstrării voite a mîncării calde, pentru a se face față cu promptitudine unor grupe succesive de consumatori.

Afecțiunea atinge simultan zeci, sute sau mii de persoane (pînă la cifra enormă de 13 000, într-un episod din S.U.A. — 1969). De obicei evoluția este benignă, cu vindecare spontană în 2—3 zile, simptomul principal fiind diareea, eventual sanguinolentă. Se citează totuși cîteva cazuri mortale, la persoane tarate.

Referitor la perspectivele de prevenire ale acestei toxiinfecții, Hobbs și Sutton (1968) se exprimă plastic spunînd că prevenirea „este în mare măsură în mîinile bucătarului și a ajutoarelor sale din bucătărie". Se pornește de la premisa că eforturile de înlăturare a sporilor din materia primă ar fi iluzorii.

Bucățile de carne nu trebuie să depășească aproximativ 2,5 kg.

Problema primordială, nerezolvată încă în mod satisfăcător, este asigurarea unei răciri rapide după preparare: timpul de răcire nu trebuie să depășească $1\frac{1}{2}$ ore.

Se preconizează în acest scop pentru marile bucătării construirea unor camere refrigeratoare anexe, cu răcire rapidă prin curenți de aer.

BIBLIOGRAFIE

AKAMA K., OTANI S., KAMEYAMA S., ITO A., MURATA R. — *Biol. Rev. Japan (Tokyo)*, 1966, *21*, 619.

ANDREWES F. W. — *Lancet*, 1899, *I*, 8.

ANGELOTTI R., HALL H. E., FOTER M. J., LEWIS K. H. — *Appl. Microbiol.*, 1962, *10*, 193.

BALTZER J., WILSON D. C. — *J. appl. Bact.*, 1965, *28*, 119.

BARNES E. M., DESPAUL J. E., INGRAM M. — *J. appl. Bact.*, 1963, *26*, 415.

BÎCENKO B. D. — *Lab. Delo*, 1960, *1*, 40.

BITTNER J., STAVVI D., ARDELEANU JUDITH, DOLOFAN L. — *Arch. Roum. Pathol.*, 1967, *26*, 57.

BITTNER J., VOINESCO VIORICA, ARDELEANU JUDITH — *Arch. Roum. Pathol.*, 1967, *26*, 356.

BRAGA A., ALBANO A. — *Ig. Mod.*, 1965, *58*, 767.

BROOCKS M. E., STERNE M., WARRACK G. H. — *J. Path. Bact.*, 1957, *74*, 185.

BUTTIAUX R. — *Ann. Inst. Past. Lille*, 1968, *XIX*, 139.

BUTTIAUX R., BÉERENS H. — *Rev. Pathol. com.*, 1953, *652*, 1 454.

BUTTIAUX R., BÉERENS H. — *J. appl. Bact.*, 1955, *18*, 581.

CAMERON E. J. — *J. Ass. Offic. Agr. Chem.*, 1938, *21*, 457.

COLLEE J. G. — *J. Path. Bact.*, 1965, *90*, 13.

COLLEE J. G., KNOWLDEN J. A., HOBBS B. C. — *J. appl. Bact.*, 1961, *24*, 326.

D'ARCA SIMONETTI A., D'ARCA S. U., MASTROENI I., COSTA G. — *Nuovi Ann. Ig. Microbiol.*, 1968, *XIX*, 255.

DAUER C. C. — *Pub. Hlth Rep.*, 1961, *76*, 915.

DEL VECCHIO V., D'ARCA S. U., D' ARCA SIMONETTI A., MASTROENI I. — *Nuovi Ann. Ig. Microbiol.*, 1969, *XX*, 477.

DE RIU G. C. — *Ig. Mod.*, 1965, *58*, 283.

DE RIU G. C., VITALE E., MARGARITA G. — *Ig. Mod.*, 1967, *60*, 267.

DISCHE F. E., ELEK S. D. — *Lancet*, 1957, *II*, 71.

DUNCAN I. B. R., GOUDIE J. G., MACKIE L. M., HOWIE J. W. — *J. Path. Bact.*, 1954, *67*, 282.

DUNCAN C. L., SUGIYAMA H., STRONG D. H. — *J. Bact.*, 1968, *95*, 1 560.

DUNCAN C. L., STRONG D. H. — *J. Bact.*, 1969, *100*, 86.

DUNCAN C. L., STRONG D. H. — *Canad. J. Microbiol.*, 1969, *15*, 765.

DUNCAN C. L., STRONG D. H. — *Infect. Immunol.*, 1971, *3*, 167.

DURHAM E. K. — *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1897, *8*, 68.

ELLNER P. D. — *J. Bact.*, 1956, *71*, 495.

ERNST O. — *Dtsch. Gesundheitswes.*, 1948, *3*, 262.

FIÉVEZ L. — *Ann. Inst. Past. Lille*, 1968, *XIX*, 5.

GASILINA M. M. — *Gig. i sanit.*, 1967, *5*, 27.

GOEVA O. E., SIDOREKO G. I., BOROVIK E. B. — *Gig. i sanit.*, 1968, *7*, 42.

Scanned with OKEN Scanner

GREENBERG R. A., TOMPKIN R. B., BLADEL B. O., KITTAK R. S., ANELLIS A. — *Appl. Microbiol.*, 1966, *14*, 789.
GROOM R. A., STRONG D. H. — *J. appl. Bact.*, 1966, *29*, 308.
HALL E. E., ANGELOTTI R., LEWIS K. H., FOTER M. J. — *J. Bact.*, 1963, *85*, 1 094.
HAUSCHILD A. H. W. — *Canad. J. Microbiol.*, 1970, *16*, 651.
HAUSCHILD A. H. W., THATCHER F. S. — *J. Food Sci.*, 1967, *32*, 467.
HAUSCHILD A. H. W., NIILO L., DORWARD J. — *J. inf. Dis.*, 1967, *117*, 379.
HAUSCHILD A. H. W., HILSCHEIMER R., THATCHER F. S. — *Canad. J. Microbiol.*, 1967, *13*, 1 041.
HAUSCHILD A. H. W., THATCHER F. S. — *Canad. J. Microbiol.*, 1968, *14*, 705.
HAUSCHILD A. H. W., NIILO L., DORWARD W. J. — *Appl. Microbiol.*, 1968, *16*, 1 235.
HAUSCHILD A. H. W., HILSHEIMER R. — *Canad. J. Microbiol.*, 1969, *15*, 1 129.
HAUSCHILD A. H. W., NIILO L., DORWARD W. J. — *Canad. J. Microbiol.*, 1970, *16*, 331.
HAUSCHILD A. H. W., NIILO L., DORWARD W. J. — *Canad. J. Microbiol.*, 1971, *17*, 987.
HAUSCHILD A. H. W., WALCROFT M. J., CAMPBELL W. — *Canad. J. Microbiol.*, 1971, *17*, 1 141.
HAUSCHILD A. H. W., HILSHEIMER R. — *Canad. J. Microbiol.*, 1971, *17*, 1 425.
HAYASHI K. — *Bull. Nagasaki Univ.*, 1961, *3*, 1.
HAYASHI K., KUJITO Y., TAWARA M., YAMAGATA H. — *Bull. Nagasaki Univ.*, 1961, *2*, 87.
HINES L. — *J. inf. Dis.*, 1923, *32*, 180.
HOBBS B. C. — *R. Soc. Hlth J.*, 1960, *80*, 267.
HOBBS B. C. — *J. appl. Bact.*, 1965, *28*, 74.
HOBBS B. C., SMITH M. E., OAKLEY C. L., WARACK G. H., CRUICKSHANK J. C. — *J. Hyg.*, 1953, *51*, 75.
HOBBS B. C., WILSON J. G. — *Month. Bull. Minist. Hlth Lab. Serv.*, 1959, *18*, 198.
HOBBS B. C., SUTTON R. G. A. — *Ann. Inst. Past. Lille*, 1968, *XIX*, 29.
HOWIE J. W., DUNCAN I. B. R., MACKIE L. M. — *Lancet*, 1953, *II*, 1 018.
IENȘTEA C. — *Igiena (Buc.)*, 1962, *XI*, 1, 41.
INGRAM M. — *J. Hyg.*, 1952, *50*, 165.
KELCH F. — Berlin Münch. tierärztl. Wschr., 1957, *70*, 113.
KLEIN E. — *Zbl. Bakt. I Abt.*, 1893, *18*, 737.
KNOX R., MACDONALD E. K. — *Med. Offr.*, 1943, *69*, 21.
LEISTNER L. — *Fleischwirtschaft*, 1956, *8*, 255.
MARCUSE K., KÖNIG I. — *Zbl. Bakt. I. Abt.*, 1950, *156*, 107.
MARSHALL R. S., STEENBERGEN J. F. S., McCLUNG L. S. — *Appl. Microbiol.*, 1965, *13*, 559.
McCLUNG L. S. — *J. Bact.*, 1945, *50*, 229.
McKILLOP E. J. — *J. Hyg.*, 1959, *57*, 31.
MEISEL H., TREMBOWLER P., POGORZELSKA B. — *Schweiz. Z. Path.*, 1961, *24*, 307.
MOSS C. W., SCHEKTER M. A., CHERRY W. B. — *Appl. Microbiol*, 1967, *15*, 718.
MOSSEL D. A. A., DE BRUIN A. S., VAN DIEPEN H. M. J., VENGRIG C. M. A., ZONTEWELLE G. — *J. appl. Bact.*, 1956, *19*, 142.
MOSSEL D. A. A., DE WAART J. — *Ann. Inst. Past. Lille*, 1968, *XIX*, 13.
MURRELL T. G. C., ROTH L. — *Med. J. Austral.*, 1963, *1*, 61.
NAKAMURA M., CONVERSE J. D. — *J. Hyg.*, 1967, *65*, 359.
NAKAMURA M., SCHULZE JUDITH — *Ann. Rev. Microbiol.*, 1970, *24*, 359.
NARAYAN K. G. — *Zbl. Bakt. I. Abt.*, 1967, *202*, 212.
NELSON K. E., AGER E. A., MARKS J. R., EMMANUEL I. — *Amer. J. Epidem.*, 1966, *83*, 86.
NIILO L., HAUSCHILD A. H. W., DORWARD W. J. — *Canad. J. Microbiol.*, 1971, *17*, 391.
NIKIPORUK V. S. — *Gig. i sanit.*, 1968, *5*, 41.
NIKOLAEVA S. A. — *Gig. i sanit.*, 1967, *5*, 30.
NYGREN B. — *Acta path. microbiol., scand.*, 1962, suppl. no. 160,
OKA SH. — *Jap. J. Vet. Res.*, 1966, *14*, 131.
PREITE E., PROVVISIONATO C. A. — *Nuovi Ann. Ig. Microbiol.*, 1968, *XIX*, 291.
PARRY W. H. — *Brit. med. J.*, 1963, *II*, 1 616.
PRÉVOT A. R. — *Ann. Inst. Past. Lille*, 1948, *75*, 571.
ROBERTS T. A. — *J. appl. Bact.*, 1968, *31*, 133.
ROMAGNOLI G., BREZZI G. — *Riv. ital. Igiene*, 1960, *20*, 48.
SATTERLEE L. D., WALKER H. W. — *Appl. Microbiol.*, 1969, *18*, 240.
SCHUBERT B. — „Bakteriologische Untersuchungen bei einer durch *Clostridium perfringens* verursachten epidemischen Nahrungsmittelintoxication", Inaugural. Dissertation, Würzburg, 1971.
SCHULZE JUDITH, NAKAMURA M., JUTILA J. W. — *Bacteriol. Proc.*, 1969, 69.
SCHULZE JUDITH, NAKAMURA M. — *J. Hyg.*, 1969, *67*, 163.
SCHUTZ F. — *Dtsch. med. Wschr.*, 1948, *73*, 176.
SEIDEL G. — *Nahrung*, 1959, *3*, 305.
SIDORENKO G. I. — *J. Mikrobiol.*, 1965, *11*, 29.
SIDORENKO G. I., BORISOV V. P. — *Gig. i sanit.*, 1966, *5*, 116.
SIDORENKO G. I., BOROVIK E. E. — *Gig. i sanit.*, 1966, *10*, 29.
SMITH L. D., HOLDEMAN L. V. — „The pathogenic anaerobic bacteria", Charles C. Thomas Publ., Springfield, 1968.
STERNE M., WERRACK G. H. — *J. Path. Bact.*, 1964, *88*, 279.
SUTTON R. G. A. — *J. Hyg.*, 1966, *64*, 367.
SUTTON R. G. A., HOBBS B. C. — *J. Hyg.*, 1968, *66*, 135.
SVARTZ N., BRODD C. — *Acta med. scand.*, 1931, *75*, 450.
SYLVESTER P. K., GREEN I. — *Med. Offr.*, 1961, *105*, 291.
TAYLOR C. E. D., COSTZEE E. F. C. — *Month. Bull. Minist. Hlth*, 1966, *25*, 142.
THOMPSON L. — *Amer. J. clin. path.*, 1939, *3*, 173.
TURNER G. C., MING A. WONG — *J. Path. Bact.*, 1961, *82*, 529.
VERNON E. — *Month. Bull. Minist. Hlth.*, 1968, *26*, 235.
WEINBERG M., SEGUIN P. — „La gangrène gazeuse", Masson, Paris, 1918.
WEISS K. F., STRONG D. H., GROOM R. A. — *Appl. Microbiol.*, 1966, *14*, 479.
WILD O. — *Zbl. Bakt. I. Abt.*, 1898, *23*, 913.
WILLIS A. T. — *J. appl. Bact.*, 1957, *20*, 53.
WILLIS A. T., HOBBS G. — *J. Bath, Bact.*, 1958, *75*, 299.
WILSON W. J., BLAIR E. M. M. — *J. Path. Bact.*, 1924, *27*, 119.
WOODBURN M., KIM CHUNG H. — *Appl. Microbiol.*, 1966, *14*, 914.
YAMAMPTO R., SADLER W., ADLER H. E., STEWART G. F. — *Appl. Microbiol.*, 1961, *9*, 337.
ZEISSLER J., RASSFELD-STERNBERG L. — *Brit, med. J.*, 1949, I, 267.
* * * — *Brit. med. J.*, 1963, *II*, 1 604.
* * * — *Lancet*, 1963, *II*, 991.
* * * — National, Communicable Disease Center — Foodborne outbreaks, Annual Summary, 1969.

Articol intrat în redacție la 18.V.1972.

Indicele de clasificare : 613.2-099 :576.851.57

Scanned with OKEN Scanner

TERAPEUTICĂ

L. DOPA în tratamentul comei hepatice

L. PĂUN

Clinica I-a de boli infecţioase, I.M.F. Bucureşti
(prof. dr. doc. M. Voiculescu)

Preocupările pentru obţinerea a cît mai multe recuperări în insuficienţa hepatică acută terminală, „coma hepatică" au fost în mod inevitabil canalizate în direcţia descifrării mecanismelor care stau la baza inducerii comei hepatice, diferenţiat în necroza acută din cursul hepatitei virale, de encefalopatia portocavă proprie stadiului final al cirozei hepatice, creînd conceptul de „neurochimia comei hepatice" (1).

Creşterea nivelului seric al amoniacului şi al altor produşi similari rezultaţi din degradarea enzimatică a proteinelor (sub acţiunea florei gramnegative din intestin) a ocupat scena în interpretarea patogeniei comei hepatice apărute în special în stadiul final al cirozei şi a dus la măsuri terapeutice ce au variat între limitarea aportului proteic, combaterea florei proteolitice, utilizarea unor medicamente care să scadă amoniemia (glutamaţi, acizi aminaţi, lactuloză).

Lucrări recente (1, 2) au scos în evidenţă rolul jucat de produşii de degradare a proteinelor în tulburarea mecanismelor neurotransmiterii sinaptice ceea ce a sugerat utilizarea terapeutică a unor precursori ai neurotransmiţătorilor normali, „L. DOPA" care acţionează atît în neurotransmisia la nivelul S.N.C. cît şi în periferie (3).

În tabelul I este prezentată experienţa actuală în utilizarea terapeutică a „L.DOPA" (4, 5, 6, 7).

Limitată la 7 cazuri de ciroză şi la 2 de insuficienţă hepatică acută după necroza halotanică, experienţa actuală nu poate acoperi pe deplin teoriile tentante privind mecanismul de producere a comei hepatice prin tulburarea neurotransmisiei şi nici entuziasmul terapeutic al unor autori (5, 6); va trebui să se acumuleze o experienţă mai bogată în această direcţie, care să permită o apreciere reală a efectelor terapiei cu L.DOPA în coma hepatică.

Cu toate acestea, din studiul celor 9 cazuri se poate deduce că:

1. L.DOPA are un efect favorabil asupra neurotransmisiei cerebrale, ceea ce duce la revenirea activităţii conştiente în special la cirotici.

2. L.DOPA are un efect favorabil asupra neurotransmisiei periferice, respectiv asupra hemodonamicii, funcţiei renale şi pulmonare.

3. L.DOPA nu influenţează mecanismele complexe de inducere a comei hepatice, prin urmare nu acţionează asupra factorilor determinanţi ai acesteia.

În aceste condiţii, L.DOPA pare a fi un bun adjuvant terapeutic care acţionează îmbunătăţind neurotransmisia centrală şi periferică,

Tabelul I

Rezultatele aplicării L. DOPA în tratamentul comei hepatice

Autorul	Nr. cazuri	Rezultate
Parkes D. J. şi colab.	3 (2 necroză acută hepatică după halotan, 1 caz ciroză hepatică)	2 decese (necroză acută prin halotan) 1 succes (ciroză hepatică)
Fischer E. J. şi colab.	2 (ciroză hepatică)	1 succes 1 deces (prin hemoragie masivă)
Sarrazini A. şi colab.	4 (ciroză hepatică)	3 succese 1 deces (la a 4-a hemoragie digestivă)

ajutînd organismul pe perioada necesară regenerării şi recuperării structurale şi funcţionale hepatice, în insuficienţa hepatică acută după necroză masivă hepatică sau pentru depăşirea unui moment critic în encefalopatia portocavă.

Experienţa aplicării tratamentului cu L.DOPA 4 g; 2 g; 2 g; timp de 3 zile, într-un caz de comă hepatică apărută în primele 7 zile de la debutul icterului la o pacientă ce avea confirmat diagnosticul de hepatită posttransfuzională (bolnava C. E., 45 ani, internată între 21—26.V.1972, în Clinica I-a de boli infecţioase I.M.F.-Bucureşti F.O. nr. 9937) susţine afirmaţiile noastre.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. * * * — Neurochemistry of Hepatic Coma în „Experimental Biology and Medicina", vol. 4, Ed. S. Karger, 1971.
2. * * * — *J. clin. Invest.*, 1967, 46, 1894.
3. BARBEAU ANDRÉ — Dopamine and Disease, *Canad. med. J.*, 1970, *103*, 8, 824—832.
4. PARKES D. J., SHARPSTONE P., WILLIAMS ROGER — Levodopa in hepatic coma, *Lancet*, 1970, 2, 7 687, 1 341—1 343.
5. FICHER E. J., BALDESSARIUM J. R. — False Neurotrous Mittus and Hepatic Failure, *Lancet*, 1971, 2, 7 715, 75—79.
6. SAROZZINI A., EMERIT J., OLIVIER L., REBELO R., BONSQUETO O. — Traitement de coma hepatique par la L. DOPA. Premiers résultats, *Presse méd.*, 1971, *79*, 49, 2 226—2 227.
7. SARROZINI A., EMERIT J., OLIVIER L., REBELO R., BONSQUETO O. — Présentation d'une malade guerie d'un coma hepatique à la L. DOPA, *Rev. Neurol. (Paris)*, 1971, *125*, 5, 391—393.

Articol intrat în redacție la 18.V.1972

Indicele de clasificare : 616.8—009.831—085.717 :616.36

Scanned with OKEN Scanner

ACTUALITĂŢI

Actualităţi în boala citomegalică

P. DIOSI

Centrul de cercetări medicale, Timişoara

I. INTRODUCERE

În ultimii 10 ani şi-a făcut loc în patologie, în mod treptat, o entitate nouă, o boală virală cu aspecte clinice foarte variate, mergînd de la infecţia latentă pînă la forma fulminantă, letală — *boala citomegalică*. Privită la început ca o curiozitate histopatologică, rolul infecţiei citomegalice a fost recunoscut apoi curînd în etiologia retardării psihice (19, 39, 55, 62, 65), iar ulterior virusul citomegalic a fost incriminat în etiologia mononucleozei infecţioase cu reacţia de aglutinare heterofilă negativă (22, 34, 41, 44), ca şi în anumite forme de hepatită (49, 56, 62) şi în sindromul posttransfuzional (4, 9, 14, 26, 34, 44). La acestea s-a adăugat recent rolul atribuit acestui virus în complicaţiile apărute la bolnavii trataţi cu chimioterapice antitumorale (25, 52) şi la receptorii de transplante de organe (3, 7). Sub diferitele ei aspecte boala este întîlnită mai frecvent decît se credea înainte şi s-a impus treptat atenţiei clinicienilor.

Cercetările întreprinse la noi în ţară încă din 1959 (51) asupra bolii citomegalice au adus contribuţii valoroase la progresul cunoştinţelor în acest domeniu (11—14, 27, 48—49, 58—59). Prezentul referat îşi propune să recapituleze succint problemele actuale şi cunoştinţele verificate în cursul ultimilor 5 ani, prin efortul cîtorva colective din diferite ţări.

II. ISTORICUL BOLII

Boala nu este nouă, numai punerea ei în evidenţă şi denumirea sînt mai recente. S-au adunat suficiente argumente să se creadă că boala citomegalică există de mult, fiind însă confundată cu sifilisul, eritroblastoza, hepatitele nou-născutului, toxoplasmoza, tusea convulsivă şi unele septicemii etc. Boala a rămas astfel multă vreme în cîmpul confuz al afecţiunilor sistemului nervos şi reticuloendotelial. Peripeţiile acestei perioade timpurii în studiul bolii au fost redate cu multe amănunte într-un articol prealabil (13) consacrat istoricului cercetărilor asupra acestei boli.

Precizarea treptată a aspectelor clinice pe care le îmbracă se datorează unor factori care ţin pe de o parte de progresul tehnicii de laborator — metoda izolării virusurilor în culturi celulare —, iar pe de altă parte de instalarea unui climat intelectual favorabil înţelegerii infecţiilor virale latente.

Într-o primă etapă studiile retrospective (20) au delimitat cadrul nosologic al infecţiei citomegalice şi au conturat tabloul clasic al bolii citomegalice congenitale. Aceste studii au fost deosebit de utile prin faptul că au relevat importanţa medicală şi socială a acestei afecţiuni, dar în acelaşi timp au avut neajunsul de a polariza interesul în jurul formei congenitale a bolii. Într-o etapă ulterioară, studii prospective au adus informaţii mai complete şi mai precise asupra aspectelor clinice şi a frecvenţei bolii şi au dezvăluit în acelaşi timp implicaţiile infecţiei citomegalice latente (2, 5, 6, 10, 15, 35, 37, 53, 54, 56, 62, 65).

Cunoştinţele moderne asupra bolii datează de la izolarea agentului cauzal în 1956—1957, interval în care s-au consacrat acestei afecţiuni peste 800 de lucrări ştiinţifice în diverse periodice şi numeroase studii de sinteză publicate în reviste (7, 8, 20, 31, 32, 38, 42, 63) şi manuale (19, 39, 50, 60).

III. RĂSPÎNDIREA INFECŢIEI

Studii serologice efectuate în ultimii ani au arătat că infecţia citomegalică este larg răspîndită pe glob (17, 29, 40, 45, 62). Incidenţa persoanelor seropozitive variază în raport cu zona geografică şi nivelul economic şi social, între 29 şi 100%. Proporţia adulţilor tineri seropozitivi în diferite zone geografice este redată în tabelul I.

IV. AGENTUL ETIOLOGIC

Virusul citomegalic este un dezoxiribovirus relativ nestabil, care din punct de vedere morfologic apare identic cu virusul herpetic, dar prezintă o specificitate strictă pentru ţesuturile umane şi un ciclu de multiplicare prelungit (63). În cursul bolii virusul provoacă leziuni cu precădere celulelor de tip epitelial, în timp ce *in vitro* afectează mai ales celulele de tip fibroblastic. Virusul se poate propaga direct din celulă în celulă, evitînd spaţiile in-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

Răspîndirea infecției citomegalice pe glob. Date compilate din literatură

Localitatea	Țara	Persoane cu R.F.C. pozitivă (%)
München	R.F.G.	26
Halifax	Canada	28
Atalanta	S.U.A.	29
Lyon	Franța	40
Aarhus	Danemarca	40
St. Gallen	Elveția	44
Albany	S.U.A.	45
Stockholm	Suedia	46
Einthowen	Olanda	46
Debrecen	Ungaria	51
Melbourne	Australia	54
Londra	Anglia	54
Manchester	Anglia	60
Timișoara	România	65
Helsinki	Finlanda	68
Viena	Austria	69
Houston	S.U.A.	78
Insula Paștelui	Oceania	80
Bratislava	Cehoslovacia	83
Port of Spain	Cuyana	86
Puerto Rico	S.U.A.	92
Hong Kong	Hong Kong	94
Sendai	Japonia	96
Dar es Salaam	Tanzania	97
Entebbe	Uganda	100
Ibadan	Nigeria	100

tercelulare. În organismul gazdei stimulează formarea de anticorpi IgG și IgM. Deosebirile antigenice între diferitele tulpini pot fi puse în evidență prin reacția de seroneutralizare.

În mediul extern virusul este foarte labil.

V. ANATOMIA PATOLOGICĂ

Denumirea virusului derivă de la proprietatea sa de a provoca în țesuturile gazdei apariția unor celule hipertrofiate, purtătoare de incluzii. Virusul invadează plămînii, ficatul, rinichii, creierul și glandele salivare, uneori și alte organe și țesuturi. Din punct de vedere histopatologic, prezența celulei gigante purtătoare de incluzii nucleare și citoplasmice este considerată patognomonică. În preparate colorate incluzia nucleară eozinofilă apare înconjurată de un halou clar, care o separă de membrana nucleară ; celula infectată cîștigă astfel un aspect de „ochi de pasăre".

Prezența celulelor cu incluzii în plămîni este însoțită adesea de o pneumonie interstițială, iar în ficat de focare de necroză, stază biliară (49) sau apariția de celule hepatice gigante, multinucleate (63). În forma congenitală a bolii creierul este frecvent atins (55), observîndu-se pe lîngă zone de necroză, reacții granulomatoase, iar în aria periventriculară frecvente calcifieri în stratul subependimal.

Cînd boala citomegalică constituie o complicație la bolnavi cu deficiențe imunitare, virusul afectează în primul rînd plămînii.

Reacția limfocitară cu caracter folicular este caracteristică formei localizate a infecției (16, 36). În leucocite multiplicarea virusului nu se însoțește de formarea de incluziuni (14), în schimb se observă fragmentarea cromozomilor în metafază (30). Nu este clar dacă mononuclearele atipice care apar uneori în circulația periferică în cursul bolii, se datoresc direct acțiunii virusului.

VI. ASPECTE CLINICE

Tabloul clinic pe care îl îmbracă infecția citomegalică este în raport cu poarta de intrare a virusului în organism, cu vîrsta și starea reacțională a gazdei și, posibil, cu tipul biologic al virusului. Cazurile de infecție evoluează în marea lor majoritate asimptomatic și pot fi puse în evidență numai prin decelarea anticorpilor serici, sau prin izolarea virusului din țesuturi și secreții. Ca și alți agenți cu virulență scăzută, virusul citomegalic afectează de preferință embrionul aflat în curs de dezvoltare (19), iar în afara gestației bolnavii cu deficiențe imunitare (25, 52) : boala generalizată, clasică, se întîlnește la sugarii cu infecție congenitală și la pacienții cu deficiențe ale sintezei de anticorpi, ca urmare fie a unor boli debilitante (25, 52), fie tratamentului cu imunosupresive (3).

1. Infecția congenitală

Boala congenitală apare numai dacă mama se infectează în cursul sarcinii. Primoinfecția decurge la gravide uneori asimptomatic, iar alteori sub aspectul unor infecții respiratorii banale, al sindromului posttransfuzional, al hepatitei (64), al endometritei (12) sau cervicitei (16).

Infecția primară a gravidei dă naștere în primul trimestru la avort sau malformații congenitale (19), iar mai tîrziu, în cursul sarcinii, la fetopatii urmate frecvent de moarte intrauterină (11). Infecția survenită către sfîrșitul gravidității poate duce la o boală generalizată, fatală (11).

Cazurile de infecție congenitală pot evolua cu tablouri clinice variate, dintre care vom descrie cele mai importante.

a) Boala clasică a incluziilor citomegalice. Copilul este grav bolnav la naștere ; simptomele cardinale sînt : icter, tendință la hemoragii, anemie hemolitică și hepatosplenomegalie. Implicarea plămînilor în procesul morbid se traduce prin tuse și jenă respiratorie, iar atingerea sistemului nervos central se manifestă prin convulsii, paralizii spastice, microcefalie și/sau corioretinită. Uneori se decelează radiologic osteita oaselor lungi. La pacienții care supraviețuiesc perioadei neonatale, boala ia un curs prelungit. Hemoragiile se resorb de obicei

în cîteva zile, în schimb icterul persistă mai multe săptămîni, iar hepatosplenomegalia regresează adesea numai în jurul vîrstei de 2 ani, la un interval foarte lung după normalizarea probelor funcţionale hepatice. Se întîlnesc cazuri de atrezie biliară care evoluează către ciroză hepatică şi desnodămînd fatal (49, 62). Prognosticul depinde însă în primul rînd de prezenţa leziunilor neurologice, care lasă totdeauna sechele importante şi compromit dezvoltarea psihomotorie ulterioară (19, 55, 62).

b) Forma cronică, progresivă, cu semne neurologice. Copiii atinşi de această formă a bolii sînt aparent normali la naştere, dar dezvoltă ulterior simptome neurologice care se agravează treptat şi se însoţesc de infecţii banale repetate ale căilor aeriene superioare. Pe lîngă microcefalie, insuficienţă motorie şi retardare psihică, apar uneori şi simptome viscerale, care includ icter discret şi hemoragii cutanate de intensitate variabilă (62). Alteori sugari aparent sănătoşi sucombă prin moarte subită (11).

c) Boala extraneurală. Copilul atins se naşte de obicei cu o greutate normală şi leziunile viscerale se exteriorizează doar prin subicter şi purpură tranzitorie, însoţite de hepatosplenomegalie. Simptomele cedează de obicei în cîteva săptămîni, iar ulterior dezvoltarea psihosomatică este în genere normală (62). La un mic număr de sugari, cu toată lipsa simptomatologiei nervoase, boala lasă sechele neurologice, oculare sau altele (65).

d) Copilul normal. Studii prospective au relevat că infecţia congenitală este adesea asimptomatică (6, 35, 53), dezvoltarea copiilor în cauză fiind normală. Aparent sănătoşi, aceştia continuă să elimine virusul citomegalic prin urină pe perioade de mai mulţi ani (54) şi constituie astfel surse importante de contaminare pentru persoanele din anturaj. Sînt periclitaţi în special : femeile însărcinate şi bolnavii supuşi la tratamente cu imunosupresive.

Independent de forma clinică pe care o îmbracă infecţia citomegalică congenitală, prognosticul este în funcţie de eventualele leziuni cerebrale. Bolnavii indemni de simptome neurologice se vindecă de obicei fără urmări, în schimb retardarea psihică se manifestă cel tîrziu la vîrsta de 2 ani la bolnavii cu simptome nervoase, fie chiar discrete. Incidenţa retardării psihice este evaluată la 10% din totalul cazurilor de infecţie congenitală (55).

2. *Infecţia citomegalică dobîndită*

Pînă nu demult era admis că infecţia citomegalică evoluează la adulţi de obicei subclinic. Recent, seroconversia pozitivă înregistrată în cursul unor boli febrile, însoţită şi de izolarea virusului din faringele şi/sau urina bolnavului, a arătat că infecţia citomegalică evoluează sub aspectul unor sindroame clinice diverse, dintre care sindromul mononucleozic şi hepatitic sînt mai frecvent întîlnite, iar altele, ca sindromul Guillain-Barré, mai rar.

a) Febra citomegalovirală. Numeroase observaţii au indicat că infecţia citomegalică dobîndită se manifestă la adulţi printr-o boală febrilă caracteristică, cu o durată de 2—5 săptămîni. Debutul este adesea brusc, cu cefalee, stare de rău şi dureri musculare, la care se adaugă frecvent frisoane şi transpiraţii nocturne intense. Simptomele viscerale lipsesc sau sînt discrete. Cînd sînt prezente, modificările aparatului respirator se reduc la o faringită sau bronşită, rareori se întîlnesc imagini radiologice de pneumonie interstiţială (56, 62). Splenomegalia se însoţeşte arareori în adenopatie, de obicei limitată la regiunea cervicală. În schimb funcţia hepatică este de regulă alterată şi uneori apare un icter hepatocelular (31). Examenul frotiului de sînge relevă o limfocitoză marcată. Cazurile de febră citomegalovirală însoţite de limfocitoză şi prezenţa de mononucleare atipice, similare celor întîlnite în mononucleoza infecţioasă, au fost descrise sub denumirea de mononucleoză cu citomegalovirus.

b) Mononucleoza cu citomegalovirus. Diferenţierea acestei forme clinice a bolii citomegalice de mononucleoza infecţioasă propriu-zisă (cauzată probabil de un alt agent aparţinînd grupului *Herpesvirus* şi anume de virusul Epstein-Barr) prezintă dificultăţi mari. În mononucleoza cu citomegalovirus lipsesc angina şi adenopatiile, totuşi febra persistentă, alterarea funcţiei hepatice şi modificările tabloului sanguin apropie mult tabloul clinic de forma febrilă, tifoidică, a mononucleozei infecţioase. În cursul mononucleozei cu citomegalovirus reacţia de aglutinare heterofilă este constant negativă. Acest fapt este însă greu de valorificat în diagnosticul diferenţial al celor două boli, dată fiind pozitivarea uneori tardivă a acestei reacţii în cursul mononucleozei infecţioase. Diferenţierea celor două entităţi este îngreuiată mai departe de faptul că complicaţiile caracteristice mononucleozei infecţioase (icterul hepatocelular, polinevrita acută, pericardita acută etc.) pot complica şi cursul mononucleozei cu citomegalovirus. Precizarea diagnosticului este asigurată în ultimă instanţă de pozitivarea sau creşterea în dinamică a anticorpilor citomegalovirali şi izolarea virusului din faringe sau urină în timpul bolii. Elementele diagnosticului diferenţial între mononucleoza infecţioasă şi mononucleoza cu citomegalovirus sînt redate în tabelul II.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II

Diagnosticul diferențial între mononucleoza infecțioasă și febra citomegalovirală (după Lamb, modificat)

Simptome	Mononucleoza infecțioasă	Febra citomegalovirală
Infecțiozitate	Îmbolnăvirile între contacți sînt rare	Frecvente cazuri între contacți, izbucniri familiare
Angină	Angină membranoasă, adesea serveră	Ușoară faringită
Adenopatie	Marcată și generalizată	Minimă
Modificări ale tabloului sanguin	Limfocitoză persistentă, numeroase mononucleare atipice	Limfocitoză tranzitorie, mononuclearele atipice prezente în număr redus sau absente
Anticorpi heterofili	Prezenți (absenți în faze de debut)	Absenți în tot cursul bolii
Reacție de fixare a complementului cu antigen citomegalic	Negativă * sau pozitivă la titruri constante	Se pozitivează în timpul bolii sau titrul crește în dinamică
Reacții serologice cu antigen EB	Se pozitivează* în cursul bolii	Negative sau pozitive la titruri constante

* Reacțiile serologice pot fi pozitive față de ambele virusuri în cazul infecțiilor duble (22).

Trebuie menționat că toxoplasmoza și listerioza pot provoca un sindrom mononucleozic similar, aceste boli trebuie deci de asemenea excluse, ca și coincidența vreuneia cu boala citomegalică.

c) Hepatita citomegalovirală. Dereglarea funcției hepatice este o manifestare a bolii citomegalice, care se întîlnește la toate vîrstele. La copii cu hepatosplenomegalie inexplicabilă numărul excretorilor urinari de virus citomegalic a fost găsit mult crescut, în comparație cu loturi martore. Invers, incidența hepatosplenomegaliei discrete, însoțită sau nu de modificări ale testelor funcționale hepatice, este mult mai ridicată în rîndul excretorilor de virus (5). Astfel, într-un lot de 20 de copii excretori sănătoși de virus, s-au depistat 14 cazuri de hepatosplenomegalie discretă.

Rareori, aceste cazuri evoluează către ciroză hepatică. La copii mici mononucleoza cu citomegalovirus se asociază cu hepatosplenomegalie, care devine uneori simptomul dominant al bolii (41, 62).

Hepatita cu citomegalovirus are o evoluție caracteristică. Ea debutează cu febră, stare de rău, anorexie, greață, vărsături și urini hipercrome și se aseamănă foarte mult cu tabloul obișnuit al hepatitei epidemice. În timp ce însă în cursul celei din urmă febra cedează de obicei prompt la apariția icterului, în hepatita citomegalovirală febra persistă mai multe zile după apariția colorației icterice. Durata icterului este de 2—3 săptămîni, dar se poate prelungi pînă la 3 luni. După boală, funcțiile hepatice se normalizează ; nu s-a semnalat instalarea hepatitei cronice după această formă clinică de boală citomegalică.

d) Cardita cu citomegalovirus. Recent s-a semnalat endocardita citomegalovirală la un sugar cu infecție congenitală (47), iar cazuri de miocardită au fost semnalate atît la sugari în cadrul bolii congenitale, cît și la adulți în cursul mononucleozei cu citomegalovirus. Pericardita a fost descrisă ca o complicație în cursul hepatitei cu citomegalovirus, la un adult tînăr. Diagnosticul etiologic a fost precizat pe baza creșterii în dinamică a anticorpilor serici în cursul bolii și a leziunilor histopatologice caracteristice pentru boala citomegalică găsite în fragmentul de țesut obținut prin biopsie hepatică.

e) Afecțiuni neurologice. Atingerea frecventă a sistemului nervos central în cursul infecției congenitale, a incitat la studiul manifestărilor neurologice care însoțesc boala citomegalică la adult. Simptomele meningiene au fost descrise frecvent în cursul febrei citomegalovirale ; virusului citomegalic nu-i revine totuși un rol important în etiologia meningitei limfocitare ; pînă în prezent s-a publicat un singur caz de acest fel. Cea mai importantă complicație neurologică este polinevrita acută de tip Guillain-Barré. Ea a fost întîlnită la 5 din 12 cazuri de boală citomegalică observată la adulți (28), iar într-o altă serie de observații, polinevrita a însoțit un caz de mononucleoză cu citomegalovirus și două cazuri de hepatită citomegalovirală (62).

f) Anemia hemolitică acută. Există indicații că unele cazuri de anemie hemolitică acută la copil s-ar datora infecției citomegalice. Anemia hemolitică însoțește de asemenea cazurile severe de hepatită și mononucleoză cu cito-

Scanned with OKEN Scanner

megalovirus, ca și sindromul posttransfuzional (26). În aceste cazuri se întîlnesc și anomalii imunologice, care indică o componentă autoimună în patogenia bolii (26, 56).

g) Afecțiuni ale tractului respirator. S-au semnalat infecții ale căilor respiratorii superioare și pneumonii la gravide, care ulterior au născut copii cu infecție citomegalică congenitală. De altă parte, în rîndul contacților unui caz de hepatită cu citomegalovirus s-au depistat multiple îmbolnăviri de tip gripal (31), și în sfîrșit, virusul citomegalic a fost izolat într-un procentaj crescut de la copii internați cu diagnosticul de crup sau de tuse convulsivă. Întrucît însă incidența afecțiunilor respiratorii, ca și cea a excretorilor de virus citomegalic, este mare în rîndul populației, coincidențe sînt oricînd posibile.

h) Sindromul posttransfuzional. În ultimii ani s-a conturat un sindrom mononucleozic debutînd la 3—6 săptămîni după intervenții chirurgicale cu circulație extracorporeală. Simptomele clinice constau din febră prelungită, splenomegalie și un tablou clinic de tip mononucleozic. Uneori se asociază o hepatomegalie cu alterarea funcțiilor hepatice, dar adenopatia rămîne discretă, iar angina lipsește. Anticorpii heterofili sînt de obicei absenți. Treptat s-a precizat că acest sindrom survine numai la bolnavii supuși la transfuzii repetate cu cantități mari de sînge proaspăt, virusul citomegalic fiind socotit agentul etiologic cel mai frecvent implicat (22). Aproximativ 5% din donatorii de sînge aparent sănătoși s-au dovedit purtători asimptomatici de virus citomegalic (14), fapt care confirmă importanța transfuziilor în transmiterea infecției. Infecția iatrogenă, contractată prin transfuzii, îmbracă de altfel aspecte clinice tot atît de variate, ca și boala naturală. S-au semnalat cazuri severe cu icter prelungit, dar de obicei infecția îmbracă o formă ușoară, cu o durată de 1—2 săptămîni. Alteori infecția posttransfuzională evoluează asimptomatic, fiind diagnosticată numai prin teste de laborator. La bolnavii tratați cu imunosupresive, la leucemicii supuși la transfuzii repetate și la receptorii de transplante de organe există însă totdeauna riscul ca boala să se convertească în forma generalizată, gravă.

j) Afecțiuni ale glandelor salivare. Sialadecitomegalic din tractul genital de la femei cu endometrite și cervicite (12, 63) a sugerat că virusul ar putea fi incriminat în etiologia acestor afecțiuni ginecologice (12, 16).

j). Afecțiuni ale glandelor salivare. Sialadenita foliculară este frecvent întîlnită la sugari, iar la adult s-a descris de asemenea o afecțiune limfoepitelială benignă a glandelor salivare, evoluînd cu o simptomatologie restrînsă la glandele implicate (36).

k) Boala generalizată cu incluzii citomegalice la adult. În trecut boala generalizată cu incluzii citomegalice era socotită rară la adult. Ea a fost semnalată în primul rînd la bolnavi cu boli debilitante (25, 52), diagnosticul precizîndu-se adesea numai la necropsie. Incluziile se întîlnesc în ordinea frecvenței în plămîni, suprarenale, ficat, tractul gastrointestinal, splină, pancreas și rinichi. În urma introducerii medicației imunosupresive în terapia multor afecțiuni medicale și chirurgicale, forma generalizată a bolii citomegalice este în prezent tot mai frecvent întîlnită la adulți. O parte din aceste cazuri par să fie cauzate de o infecție exogenă, care ar fi cauzat însă la o gazdă cu rezistența păstrată doar o infecție subclinică, sau cel mult o formă ușoară de boală. Alte cazuri reprezintă probabil reactivări ale unei infecții prealabil latente. Rolul virusului în provocarea simptomelor este greu de precizat, deoarece unele simptome, ca anemia hemolitică, se pot datora fie bolii debilitante subiacente, fie măsurilor terapeutice aplicate. Este însă neîndoielnic că pneumoniile interstițiale sînt provocate la aceste cazuri de virusul citomegalic.

Infecția citomegalică constituie o complicație serioasă la primitorii de transplante de organe, îmbrăcînd frecvent aspectul pneumoniei citomegalovirale. Celulele cu incluzii se întîlnesc în proporție ridicată la autopsia acestor cazuri (3). La alți receptori de transplante de organe, creșterea în dinamică a anticorpilor citomegalovirali a dezvăluit rolul etiologic al acestui virus, în cursul pneumopatiei diagnosticate clinic sau radiologic. Infecția citomegalică se poate asocia la purtătorul de transplant și cu disfuncții hepatice grave.

VII. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Diagnosticul histopatologic se bazează pe decelarea celulelor gigante purtătoare de incluzii caracteristice, în țesuturi obținute prin biopsie sau la autopsie (fig. 1). Celule cu incluziuni, exfoliate, pot fi detectate în sedimentul urinar (fig. 2) sau în saliva și sputa bolnavilor cu pneumonie citomegalică. Evidențierea lor în lichidul amniotic permite diagnosticul antenatal al infecției fetale. Citodiagnosticul are totuși o importanță redusă, întrucît celulele cu incluzii sînt rare în secreții și pot fi trecute ușor cu vederea. Izolarea virusului pe culturi celulare umane constituie o metodă mai sensibilă. În scopul izolării se utilizează probe de exsudat faringian, urină sau alte materiale patologice. Virusul fiind labil în mediul extern, se recomandă inocularea pe culturi a probelor patologice imediat după recoltarea lor. Efectul citopatic însoțit de apariția incluziunilor carac-

Scanned with OKEN Scanner

teristice în fibroblaștii măriți apare după o incubare de 7—16 zile, permițînd un diagnostic de certitudine, însă cam tardiv. Copiii sub 6 ani excretă virusul prin urină într-o proporție de aproximativ 5%. De aceea rezultatele pozitive obținute la aceștia trebuie apre-

Fig. 1

Fig. 2

ciate critic, dată fiind posibilitatea unei coincidențe a viruriei cu simptomele altei afecțiuni.

Rolul etiologic al virusului citomegalic poate fi precizat prin creșterea în dinamică a anticorpilor serici în timpul bolii. Infecția congenitală este caracterizată de apariția sau creșterea în titru a anticorpilor IgM (1, 21).

VIII. TRATAMENTUL

Boala citomegalică nu cunoaște o terapie specifică. Corticoterapia a dat rezultate echivoce, iar administrarea de gammaglobuline s-a dovedit ineficientă. Recent s-au introdus în arsenalul terapeutic substanțe antivirale ca citozinarabinozida și idoxuridina, utilizate cu rezultate promițătoare în aplicații topice în cursul unor infecții localizate cu herpes-virusuri, floxuridina, întrebuințată cu efecte promițătoare, în cursul pneumoniilor citomegalovirale, sau idoxuridina, care a produs ameliorări clinice evidente în cursul infecției citomegalice congenitale, fără să prevină însă dezvoltarea ulterioară a oligofreniei (50). Interferonul și substanțele inducătoare de interferon par să aibă o eficiență redusă. Experimentarea de noi substanțe antivirale în tratamentul bolii citomegalice este așteptată cu interes.

IX. EPIDEMIOLOGIE

1. *Izvorul epidemiogen infecțios*

Nu există date care să indice animalele ca izvor infecțios pentru om. Unica sursă de infecție este constituită deci de omul infectat, fie el bolnav fie aparent sănătos.

În formele severe de boală generalizată pacienții elimină virusul în cantități mari, pe mai multe căi (23). Nediagnosticați, aceștia periclitează persoanele din anturajul lor, dacă se neglijează măsurile de protecție.

În cursul infecției localizate bolnavii prezintă simptome clinice minore și excretă virusul de obicei pe o singură cale (24). Rolul lor în diseminarea infecției sporește prin faptul că infecția nu îi împiedică în desfășurarea normală a vieții și activității lor. Cei cu simptome discrete se confundă ușor cu excretorii sănătoși.

Aceștia din urmă sînt indemni de simptome clinice de boală; importanța lor derivă din numărul lor mare. Se apreciază că la fiecare caz de boală citomegalică manifestă clinic, revin aproximativ 20 de excretori sănătoși de virus.

Persoanele infectate cu virusul citomegalic pot constitui un izvor de infecție chiar cînd nu elimină virusul din organismul lor pe căi naturale. Este cazul donatorilor de sînge (4, 14) sau de organe (3), atinși de o infecție citomegalică latentă. Se pare că femeile însărcinate și donatorii de sînge au o pondere deosebit de mare în răspîndirea infecției.

Anticorpii serici fixatori de complement se întîlnesc mai frecvent la femei decît la bărbați (45), iar procentul gravidelor seropozitive depășește net cel întîlnit la femei neînsărcinate.

Frecvența excreției de virus este de asemenea mult crescută la gravide și lăuze (12, 15, 43).

Izvorul epidemogen infecțios este constituit prin urmare din totalitatea persoanelor infectate cu virus citomegalic. În țara noastră proporția acestora atinge 50% la vîrsta matură, procentul cazurilor noi de infecție atingînd anual 2%. Reamintim că pînă în prezent au fost diagnosticate doar cîteva sute de cazuri la noi în țară, creînd impresia că boala ar fi excepțional de rară.

2. *Căile de eliminare a virusului din organism*

Izolarea virusului s-a realizat cu succes din probe de exsudat faringian, salivă, lacrimi (23), lapte matern, secreție uterină și vaginală (12, 43, 63), sînge (4, 14), și măduvă osoasă, ca și din ganglioni limfatici, ficat, plămîni, rinichi și creier (62).

La sugari excreția faringiană sau salivară survine la 10—30% din cazuri, dar încetează după primul an de viață. La preșcolari excreția urinară se întîlnește în proporție de 5—20%, dar se oprește în jurul vîrstei de 6 ani. La femei tinere și în special la gravide virusul se elimină prin tractul genital (12, 24, 43, 63), iar la lăuze prin lohii și lapte (12, 43).

Prezența celulelor cu incluziuni în sucul duodenal (2) sugerează posibilitatea eliminării virusului prin fecale, fapt care nu a fost studiat din cauza dificultăților tehnice pe care le ridică.

Scanned with OKEN Scanner

3. Mecanismele de transmiterea infecției la altă gazdă

Infecția citomegalică poate fi transmisă vertical, de la mamă la produsul de concepție (12, 19, 23, 32, 38, 39, 43) sau orizontal, de la o persoană infectată la una susceptibilă (3, 4, 12, 62).

a) Din sînge virusul poate fi transmis în cursul sarcinii la embrion (11) sau diaplacentar la făt (11, 19), iar în afara gravidității prin transfuzii la primitorii de sînge (4, 9, 14), sau prin transplantări la receptorii de organe (3). Se apreciază că pînă la 6% din gravide suferă o viremie citomegalovirală în cursul sarcinii (11, 15), iar frecvența infecției congenitale este în jur de 1% (6, 35, 53, 62). În ce privește donatorii de sînge, se apreciază că aproximativ 5% ar prezenta viremie în perioada donării, iar infecția se transmite aparent numai prin transfuzie de sînge proaspăt (14). Rolul posibil al unor insecte hematofage în răspîndirea infecției citomegalice nu a fost investigat pînă în prezent.

b) Din exsudatul faringian și salivă transmiterea infecției se realizează prin sărut (kissing disease), sau pe cale aerogenă, prin intermediul picăturilor Flügge.

c) Din tractul genital la femei infecția poate fi transmisă perinatal la produsul de concepție (12, 43), sau orizontal pe cale venerianâ (62).

d) Din laptele matern virusul se transmite sugarului odată cu hrana (12, 43).

e) Din urină (și din fecale ?) transmiterea survine probabil prin contact direct, prin intermediul mîinilor murdare. Această prezumție își așteaptă confirmarea experimentală. În sfîrșit,

f) Din plămîni, ficat și rinichi, infecția poate fi transmisă cu ocazia transplantării acestor organe (3).

Rezistența scăzută a virusului în mediul extern explică transmiterea infecției cu precădere prin contact prelungit cu un excretor de virus, pe cale venerianâ sau prin transfuzii sau transplantări.

4. Receptivitatea

Receptivitatea la infecția citomegalică este generală. Prezența anticorpilor serici în circulație nu asigură o stare de imunitate, întrucît virusul intracelular supraviețuiește chiar în prezența unor titruri ridicate de anticorpi serici. Prin urmare, persoanele seropozitive pot constitui surse de contaminare pentru cei receptivi (14) virusul putînd fi izolat din leucocite după separarea acestora de serul care conține anticorpii. Cu alte cuvinte, persoanele seropozitive nu sînt imune ci doar purtătoare de anticorpi.

Unele date indică posibilitatea reinfectării persoanelor seropozitive (sau a suprainfectării lor cu un virus de serotip diferit) în urma transfuziilor cu sînge proaspăt, infectat cu virus. De aici rezultă o situație epidemiologică neobișnuită, și anume : circulația virusului în populație este numai puțin sau de loc influențată de numărul mare de seropozitivi.

5. Factori naturali favorizanți

a) *Factori externi.* Factorul climatic pare să aibă o înrîurire însemnată asupra procesului epidemiologic. Astfel, în bazinul Oceanului Pacific infecția citomegalică este contractată de majoritatea populației la o vîrstă fragedă, astfel încît primoinfecția survine practic totdeauna înainte de atingerea vîrstei maturității sexuale. Prin urmare transmiterea verticală a bolii devine excepțional de rară și astfel lipsesc formele grave de boală (17). Alții explică acest fenomen mai degrabă prin influența factorilor economici și sociali. În schimb autorii japonezi cred că situația amintită s-ar datora mai ales transmiterii preponderent verticale a infecției, întrucît în Japonia peste 60% din copii sînt infectați deja la naștere (43).

b) Factori endogeni. Repartiția cazurilor de citomegalie după grupele sanguine ABO și Rh nu permite nici o corelație între grupul sanguin și boală. Repartiția cazurilor în raport cu grupele limfocitare nu a fost studiată pînă în prezent.

Unele stări fiziologice, ca de exemplu sarcina, sporesc evident receptivitatea la infecția citomegalică. Proporția gravidelor care contractează infecția este de 3 ori mai mare decît a femeilor negravide de aceeași vîrstă (15).

6. Factori economici și sociali favorizanți

Circulația virusului este favorizată de aglomerație, promiscuitate și nivelul scăzut al condițiilor de igienă. Astfel, numărul excretorilor de virus este ridicat în sînul grupurilor de populație nomadă, iar în cadrul populației sedentare excreția de virus este mai frecvent întîlnită la persoane provenite din colectivități.

7. Forme de manifestare a procesului epidemiologic

Apariția cazurilor de boală citomegalică a fost apreciată mult timp ca fiind sporadică. Recent s-au acumulat date care relevă creșterea incidenței infecției citomegalice sub forma unui val sezonier în anotimpul rece. În același timp s-a observat apariția grupată a cazurilor de boală, sub forma unor mici puseuri epidemice (Potenz și Diosi, date nepublicate). Asocierea infecției citomegalice cu alte afecțiuni virale ale căilor respiratorii este adesea fatală (46).

X. PROFILAXIE

Pînă în prezent nu s-a încercat sistematizarea măsurilor profilactice utile pentru redu-

cerea extinderii acestei infecții cronice și latente. Preocupările s-au polarizat în jurul prevenirii cazurilor de infecție congenitală, care constituie problema medico-socială cea mai gravă.

Elaborarea unui vaccin întîmpină numeroase obstacole. Lipsa unui animal de laborator susceptibil la virusul citomegalic uman îngreuiază studiile experimentale. De altă parte, nu se știe dacă tulpinile prototip (Davis, Kerr, Ad 169 etc.) ar conferi protecție față de tulpinile sălbatice de citomegalovirus. În cazul utilizării unui vaccin cu virus viu, la acestea s-ar adăuga problema alegerii momentului oportun pentru vaccinarea și pericolul transmiterii tulpinii vaccinale la persoanele susceptibile din anturaj. Nu există, mai departe, nici o dovadă că anticorpii materni ar constitui o protecție eficientă pentru făt. Iată numai cîteva dintre problemele care vor trebui soluționate înainte de aplicarea unor vaccinări experimentale cu vaccin viu atenuat. Utilizarea unui vaccin inactivat ar elimina problema latenței și ar permite experimentarea pe om fără riscuri, în schimb apare improbabil ca un vaccin inactivat să confere protecție durabilă, din moment ce nici infecția naturală nu asigură o imunitate stabilă și efectivă (20).

Chimioterapia antivirală se lovește de asemenea de numeroase dificultăți. Substanțele folosite, ca citozinarabinozida, idoxuridina sau floxuridina au importante efecte secundare și pînă în prezent au fost experimentate pe loturi prea mici de bolnavi pentru a permite evaluarea eficienței lor. Însăși selecționarea bolnavilor în vederea experimentării efectului terapeutic de durată a acestor substanțe este foarte delicată. Bolnavii cu leziuni grave, ca de exemplu sugarii cu microcefalie, prezintă modificări cerebrale ireversibile și astfel nu se pretează la tratament antiviral. De altă parte, bolnavii cu forme ușoare de boală evoluează adesea spontan spre vindecare, fapt care ar putea fi pus pe seama medicamentului experimentat (20, 50).

În prezent, profilaxia citomegaliei congenitale poate fi practicată în principiu, prin întreruperea sarcinii, atunci cînd există dovezi că fătul este infectat. În țara noastră infecția citomegalică diagnosticată la gravide constituie o indicație legală pentru întreruperea terapeutică a sarcinii. Este regretabil că metodele de diagnostic de laborator, care ele singure ar permite precizarea acestui diagnostic, nu sînt utilizate curent. Pozitivarea reacțiilor serologice la gravide indică o primoinfecție și în același timp cu mare probabilitate și contaminarea produsului de concepție. Un rezultat serologic pozitiv poate fi confirmat în ultimul trimestru de sarcină prin izolarea virusului sau punerea în evidență de celule cu incluziuni, în lichidul amniotic. Întreruperea sarcinii poate intra în discuție însă numai în cursul primelor 3 luni de graviditate, ori în această perioadă numai puține gravide ajung sub observație medicală. De aceea profilaxia bolii citomegalice congenitale prin întreruperea terapeutică a sarcinii ar putea fi aplicată numai la un număr foarte limitat de cazuri.

În privința atitudinii de adoptat pentru prevenirea transmiterii infecției prin transfuzii de sînge nu există încă o unitate de vederi. Unii autori susțin că la transfuzii cu sînge proaspăt vor trebui preferați donatorii seronegativi (14), în timp ce alții cred că tocmai aceștia ar putea fi recent infectați, prezentînd o viremie (34). Practica arată că 10% din donatorii seropozitivi provoacă o infecție citomegalică la primitorii în prealabil indemni, în timp ce transfuziile cu sînge seronegativ nu sînt urmate de infecție. Acest fapt pledează în favoarea primei concepții.

În ceea ce privește transmiterea infecției prin transplantele de organe, nu s-au cristalizat concepții profilactice.

În concluzie, aplicarea măsurilor profilactice abordabile în prezent este condiționată de soluționarea prealabilă a unor probleme legate de interacțiunea virus-gazdă.

BIBLIOGRAFIE

1. ALFORD C. A. Jr. — Immunoglobulin Determinations in the Diagnosis of Fetal Infection, *Pediat. clin. North. Amer.* 1971, *18*, 99—113.
2. ARAKI M., KIKUCHI T., OYA T., MORI K., SAKAI Y., EBATO T. — Clinical Study of Cytomegalovirus Infection in Japanese Infants and Children, Proc. 13 th Internat. Congr. Pediat. Viena, 1971, 309—313.
3. ARMSTRONG D., BALAKRISHNAN T. L., STEGER L., YU B., STENZEL K. H. — Cytomegalovirus Infections with Viraemia Following Renal Transplantation, *Arch. intern. Med.*, 1971, *127*, 111—115.
4. ARMSTRONG D., MATHEW E., STEGER L. — Posttransfusion Cytomegaloviremia and Persistence of Cytomegalovirus in Blood, *Infect. Immun.*, 1971, *3*, 159—166.
5. BERENBERG W., NANKERVIS G. — Long Term Follow up of Cytomegalic Inclusion Disease of Infancy, *Pediatrics*, 1970, *46*, 403—410.
6. BIRNBAUM G., LYNCH J. I., MARGILETH A. M., LONERGAN W. M., SEVER J. L. — Cytomegalovirus Infections in Newborn Infants, *J. Pediat. (St. Louis)*, 1969, *75*, 789—795.
7. BRIGHI W., GOBBI U. — Recenti acyuisitioni virologiche, epidemiologiche ed eziopatogeniche sulla malattia da inclusioni citomegaliche, *Fracastoro*, 1968, *59*, 226—245.
8. CAJAL N., SURDAN C. — Acțiunea teratogenă a unor infecții inframicrobiene, *Stud. Cercet. Inframicrobiol.*, 1969, *20*, 467—482.
9. CAUL E. O., CLARKE S. K. R., MOTT G. M., PERHAM T. G. M., WILSON R. S. E. — Cytomegalovirus Infections After Open Heart Surgery, *Lancet*, 1971, *1*, 777—781.
10. CHIBA S., OHSAKI M., HANAZONO H., NAKAO T. — Cytomegalovirus Infection in Children in Japan, *Japan. J. Microbiol.*, 1968, *12*, 489—494.
11. DIOSI P. — Prenatal Cytomegalovirus Infection. Current State of Knowledge, *Rev. Cytol. Embryol. Ser. Embryol.*, 1971, *2*, 98—104.

Scanned with OKEN Scanner

12. DIOSI P., BABUȘCEAC L., NEVINGLOVSCHI O., KUN-STOICU G. — Cytomegalovirus Infection Assosiated with Pregnancy *Lancet*, 1967, *2*, 1 060—1 063.
13. DIOSI P., DAVID C. — Cytomegalic Inclusion Disease : a Historical Outiline, *Clin. Med.*, 1968, *3*, 149—166.
14. DIOSI P., MOLDOVAN E., TOMESCU N. — Latent Cytomegalovirus Infection in Blood Donors, *Brit. med. J.*, 1969, *4*, 660—663.
15. FELDMAN R. A. — Cytomegalovirus Infection During Pregnancy. A Prospective Study and Report of Six Cases, *Amer. J. Dis. Child.*, 1969, *117*, 517—521.
16. GOLDMAN R. L., BANK R. W., WARNER N. E. — Cytomegalovirus Infection of the Cervix : an „Incidental" Finding of Possible Clinical Significance. Report of a Case. *Obstet. Gynecol.*, 1969, *34*, 326—329.
17. HALDANE E. V., EMBIL J. A. — Comparative Epidemiology of Cytomegalovirus Infection in Two Contrasting Population Groups, *Nova Scotia Med. Bull.*, 1970, *10*, 157—160.
18. HANSHAW J. B. — Congenital Cytomegalovirus Infection. Laboratory Methods of Detection, *Pediatrics*, 1969, *75*, 1 179—1 185.
19. HANSHAW J. B. — Congenital Cytomegalovirus Infection. In : „Advances in Teratology", Ed. D. H. M. Woollam, Logos Press London, 1970, 64—93.
20. HANSHAW J. B. — Congenital Cytomegalovirus Infection : a Fifteen Years Perspective, *J. infect. Dis.*, 1971, *123*, 555—561.
21. HANSHAW J. B., STEINFELD H. J., WITHE C. J. și colab. — Fluorescent Antibody Test for Cytomegalovirus Macroglobulin, *New Eng. J. Med.*, 1968, *279*, 566—570.
22. HENLE W., HENLE G., SCRIBA M., JOYNER CL. R., HARRISON F. S. Jr., VON ESSEN R., PALOHEIMO J., KLEMOLA E. — Antibody Responses to Epstein-Barr Virus and Cytomegaloviruses After Open-Heart and Other Surgery, *New Eng. J. Med.*, 1970, *282*, 1 068—1 074.
23. HILDEBRANDT R. J., MONIF G. R. G. — Congenital Cytomegalovirus Infection, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1969, *105*, 349—353.
24. JOSEY W. E., NAIB Z. M., NAHMIAS A. J. — Viral Infections of Female Genital Nract, *New York State Med. J.*, 1969, *69*, 1 397—1 400.
25. KALDERON A. E. — Histiocytic Medullary Reticulosis Associated with Cytomegalic Inclusion Disease. A Case Report, *Cancer (Philad.)*, 1971, *27*, 659—666.
26. KANTOR G. L., GOLDBERG L. S., JOHNSON B. L. Jr., DERECHIN M. M., BARNETT E. V. — Immunologic Abnormalities Induced by Postperfusion Cytomegalovirus Infection, *Ann. intern. Med.*, 1970, *73*, 553—559.
27. KARCZAG C., DRĂGHICI N. — Considerații în legătură cu boala incluziunilor citomegalice la sugari, *Timișoara med.*, 1968, *13*, 191—198.
28. KLEMOLA E., WECKMAN N., HALTIA K., KÄÄRIÄIEN L. — The Guillain-Barré Syndrome Associated with Acquired Cytomegalovirus Infection, *Acta med. scand.*, 1967, *181*, 603—607.
29. KRECH U., JUNG M. — Epidemiological Aspects of Cytomegalovirus Infections, Proc. 13 th Internat. Conf. Poliomyelit., Helsinki, 1971.
30. KRECH U., JUNG M., BÄRLOCHER K., SEGE L. — Untersuchungen über die Häufigkeit von Intrauterinen Infektionen mit Zytomegalie-Virus, *Dtsch. med. Wschr.*, 1968, *93*, 469—474.
31. LAMB S. G. — Cytomegalovirus Infections, *Brit. J. Hosp. Med.*, 1971, *10*, 347—354.
32. LANG D. J. — Cytomegalovirus Infections in Pregnancy and the Newborn, *Clin. Obstet. Gynec.*, 1970, *13*, 348—359.
33. LANG D. J. — Persistent Virus Infections Associated with Central Nervous System Dysmorphogenesis, Proc. 13th. Internat. Congr. Pediat., Viena, 1971, vol. 3, 349—356.
34. LANGENHUYESN M. M. A. C. — Cytomegalovirussinfectie bij volwassenen (Proefschrift), Groningen, 1970.
35. LEVINSOHN M. E., FOY H. M., KENNY G. E. — Isolation of Cytomegalovirus from a Cohort of 100 Infants Throughout the First Year of Life, *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1969, *132*, 957—962.
36. LINHARTOVÁ A. — Benign Lymphoepithelial Lesion of the Parotid Gland Associated with Cytomegaly, *Amer. J. Dis. Child.*, 1970, *120*, 562—563.
37. McENERY G., STERN H. — Cytomegalovirus Infection in Early Infancy. Five Atypical Cases, *Arch. Dis. Child.*, 1970, *45*, 669—673.
38. MIDULLA M., MOSCHINI L., BUSINCO L. — La malattia citomegalica congenita ed acquisita, *Riv. Clin. pediat.*, 1969, *81*, 1—15.
39. MONIF S. R. G. — Congenital Cytomegalovirus Infection. In : „Viral Infections of the Human Fetus", McMillan Co., New York, 1969, 73—88.
40. MONIF S. R. G., HILDEBRANT R. J., WEBER J. M. — Prevalence of Complement-Fixing Antibodies to Cytomegalovirus in a Semirural Southern County, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1970, *108*, 371—374.
41. NAKAO T., CHIBA S., OHSAKI M., HANAZONO H. — Cytomegalovirus Mononucleosis, *Lancet*, 1967, *2*, 1 153.
42. NIELSEN K., TYGSTRUO I. — Cytomegali. En oversigt, *Nord. Med.*, 1968, *80*, 1 269—1 271.
43. NUMAZAKI Y., YANO N., MORIZUKA T., TAKAI S., ISHIDA N. — Primany Infection with Human Cytomegalovirus : Virus Isolation from Healthy Infants and Pregnant Vomen, *Amer. J., Epidemiol.*, 1970, *91*, 410—417.
44. PALOHEIMO J. A., VON ESSEN R., KLEMOLA E., KÄÄRIÄINEN L., SILTANEN P. — Subclinical Cytomegalovirus Infections and Cytomegalovirus Mononucleosis After Open Heart Surgery, *Amer. J. Cardiol.*, 1968, *22*, 624—630.
45. PELLER P., GOETZ O. — Verbreitung des Zytomegalie virus in Deutschland bei Kindern und Erwachsenen, *Dtsch. med. Wschr.*, 1970, *95*, 2 461—2 466.
46. PELLER P., GOETZ O. — Doppelinfektion mit tödlichem Ausgang durch Cytomegalie und Adenovirus Typ 3 bei einem Frühgeborenen, *Zschr. Kinderheilk.*, 1971, *109*, 228—236.
47. PERSAUD V. — Two Unusual Cases of Mural Endocarditis with a Review of the Literature, *Amer. J. Clin. Path.*, 1970, *53*, 832—838.
48. PETRESCU-COMAN V., POPESCU-MICLOȘANU S. P., ZAHARIA B. — Contribuții la studiul patologiei cu virusul citomegalic. *Morfol. norm. și patol.*. 1969, *14*, 147—154.
49. PETRESCU-COMAN V., POPESCU-MICLOȘANU S. P., BUȘULENGA-NICOLAU C., PĂUN F., CIOFU C. — Ictere prin boala cu incluzii citomegalice. Considerații anatomoclinice, *Pediatria (Buc.)*, 1971, *20*, 385—399.
50. PLOTKIN S., STETLER H. — Attempted Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection with Antiviral Chemotherapy. Antimicrobiol Agents and Chemotherap., 1968, 372—379.
51. PORTOCALĂ R., SAMUEL I., TÎRNOVEANU G. — Demonstration of Cytomegalic Inclusions in the Submaxillary Glands of Newborns, *Acta microbiol. Acad. Sci. hung.*, 1960, *7*, 188.
52. ROSEN P., HAJDU S. — Cytomegalovirus Inclusion Disease at Autopsy in Patients with Cancer, *Amer. J. clin. Path.*, 1971, *54*, 749—756.

Scanned with OKEN Scanner

Panorama medicinei italiene*

Ianuarie — februarie 1972

Semnalăm următoarele articole de actualitate :

1. „Problema așa-numitelor gamopatii policlonale benigne", de E. Polli, studiu interesant asupra unui capitol nou al medicinei.

2. „Anticoagulantele în tratamentul chirurgical al stenozei mitrale", de A. Tarquini și colab., punere la punct privind această terapie adjuvantă indispensabilă actului chirurgical.

3. „Valoarea probei cu tuberculină și a stimulării cu B.C.G. pentru aprecierea patrimoniului imunologic al bolnavilor chirurgicali și, în special, al cancerosilor", de L. Lorenzini și colab., probleme care cîștigă din ce în ce mai mult în importanță.

4. „Considerații asupra endocraniozelor", de B. M. Santolini și colab., studiu critic radio- și anatomoclinic.

1. *Problema așa-numitelor gamopatii policlonale benigne* (E. POLLI, *Minerva med.*, 1972, *63*, 1)

Prin gamopatie policlonală se înțelege o creștere a gammaglobulinelor la peste 2 g%, cu prezența pe electroforeză a unui vîrf avînd baza largă. O astfel de creștere este de obicei simptomatică. Ea poate fi pusă în evidență în diferite afecțiuni, printre care în special hepatopatiile, colagenozele, infecțiile acute și cronice și unele hemopatii. În grupa hemopatiilor survine mai ales în unele tipuri de leucemii și limfoame maligne, în mod destul de caracteristic. Autorul semnalează un fapt încă nenotat pînă acum, apariția unei gamapatii policlonale în cursul mielopatiilor involutive.

2. *Anticoagulantele în tratamentul chirurgical al stenozei mitrale* (A. TARQUINI și colab., *Minerva chir.*, 1972, 27, 16)

Studiul se bazează pe o cazuistică proprie mare și are drept concluzie constatarea, reînnoită mereu, că terapia anticoagulantă reduce în mod apreciabil pericolul emboliilor intraoperatorii în cazul intervențiilor pentru comisurotomie mitrală.

Indicația principală a tratamentului anticoagulant o constituie fibrilația atrială permanentă și toate cazurile, indiferent de faptul că au existat și există sau nu au existat și nu există tulburări de ritm, cu anamneză de embolie.

Autorii au folosit ca anticoagulant un cumarinic. Ei recomandă începerea tratamentului cu 4 săptămîni înaintea intervenției și nu consideră necesară suprimarea lui în timpul operației ; nu au avut nici o hemoragie, deși au avut pregătite sînge proaspăt și vitamina K. Concentrația optimă de protrombină ce trebuie menținută în aceste cazuri este între 40 și 60%.

Incidența emboliilor intra- și postoperatorii la pacienții tratați cu anticoagulante a fost cu mult inferioară celor netratați.

3. *Valoarea probei cu tuberculină și a stimulării cu B.C.G. pentru aprecierea patrimoniului imunologic la bolnavii chirurgicali și, în special, al cancerosilor* (L. LORENZINI și colab., *Minerva med.*, 1972, *63*, 437)

Plecînd de la premisa că un organism carențat din punct de vedere imunologic supus unui *stress* chirurgical face mai ușor complicații postoperatorii, autorii au testat reactivitatea imunitară de tip întîrziat la bolnavii operați, comparînd răspunsul obținut cu evoluția postoperatorie.

A rezultat că pacienții tuberculino-negativi sînt mai expuși complicațiilor postoperatorii, fapt întărit de constatarea că vaccinarea preoperatorie a lor cu B.C.G. diminuează semnificativ incidența complicațiilor.

Cancerosii au prezentat foarte frecvent o reacție negativă la tuberculină, ceea ce explică în parte rezistența lor scăzută.

4. *Considerații asupra endocraniozelor* (B. M. SANTOLINI și colab., *Minerva ortop.*, 1972, *23*, 1)

Autorii au studiat în special aspectul endocraniozelor caracterizate radiologic prin prezența unor imagini intens radioopace, avînd forme și dimensiuni variate, localizate predominant la nivelul frontalului și parietalilor.

Analizînd numeroase cranii, după ce trec în revistă ipotezele etiopatogenice și tabloul radiologic al endocraniozelor, abordează exhaustiv diagnosticul diferențial. Aspectele anatomoradiologice par a fi în raport cu reacția endocraniului la stimuli variați (aceiași stimuli care sînt responsabili de apariția endocraniozelor), care se manifestă totuși în mod diferit.

Din noutățile editoriale apărute în editura Minerva medica amintim :

1. „Sechelele tuberculozei pleuropulmonare vindecate", de M. Mariani și A. Bisetti, monografie prezentînd un interes practic notabil.

2. „Orientările doctrinale ale psihiatriei", de G. Gamna și colab., privire de ansamblu remarcabilă, destinată a constitui introducerea viitoarei psihiatrii clinice a acelorași autori.

* Rubrică în colaborare cu Minerva Medica — Torino.

Scanned with OKEN Scanner

RECENZII

Les manifestations musculaires de la cysticercose

H. Serre, L. Simon, C. Lamboley, R. Ragal

Rhumatologie, 1970

Autorii relatează un caz de cisticercoză la un om de 39 de ani. Afecțiunea se manifestă prin mialgii intermitente ale trunchiului și ale membrelor superioare, cu o stare generală bună. Examenul fizic, neurologic, EMG și umorobiologic negative. Diagnosticul a fost pus pe radiografie; ea arăta opacități de 3—10 mm, de formă liniară, în membrele superioare și în trunchi. Biopsia arăta un parazit aproape complet calcificat. Contaminarea se face prin ingestia de produse infectate de la carne de porc. Carnea odată ingerată pune în libertate embrionul hexacant, care pe cale limfatică intestinală ajunge în sistemul port și de acolo pe cale circulatorie se localizează mai ales în mușchi, fiecare embrion închistîndu-se într-o veziculă conjunctivă, care cu timpul se calcifică. Incubația are o durată variabilă, în medie 7 ani. Eozinofilia este rară. Diagnosticul diferențial se face cu trichinoza și filarioza. Această parazitoză are un prognostic bun și nu necesită un tratament special.

F. Françon

Les medicaments nouveaux de la maladie gouteuse

Corse — Méditérannée Médicale, 1971, 2

Prof. A. M. Recordiar

Medicamentul cel mai eficace este colchicina, mai ales în crizele acute. Colchicina se administrează continuu, nu numai pentru a suprima criza acută. Benemidul, Anturanul, Zoxina și mai ales Benzodiaronul coboară uricemia și cresc uricuria; au însă inconvenientul de a provoca cîteodată crize articulare, care necesită administrarea colchicinei: se mai utilizează inhibitori ai sintezei urice: Alopurinolul și Thiopurinolul. Regimul nu trebuie să fie prea strict în gută.

F. Françon

Aspects psychosomatiques de rhumatismes articulaires chroniques (Aspecte psihosomatice ale reumatismelor articulare cronice)

Prof. Beck

Ed. Maison Hoffmann — La Roche, Bâle, 1971

Autorul face un studiu pe plan terapeutic, mai ales psihosomatic. Cartea este o analiză foarte completă, cu o critică judicioasă, arătînd importanța interogatoriului reumaticului și grija față de el. Cu o claritate deosebită arată metoda psihoterapeutică pe care trebuie să o aibă reumatologul, medicul de medicină generală și toți medicii care tratează reumaticii. Lucrarea se termină cu un capitol de deontologie bine pus la punct, care mărește valoarea lucrării.

F. Françon

Urgences en traumatologie des membres * (Urgențe în traumatologia membrelor)

S. Lahbabi

Ed. Maloine, Paris, 1972

Editura Maloine a editat lucrarea chirurgului și ortopedului S. Lahbabi intitulată „Urgențe în traumatologia membrelor". Lucrarea este concepută de autor într-o manieră simplă și ușor inteligibilă, deoarece ea constituie — după intențiile autorului — un ajutor în pregătirea studenților medicinești în vederea susținerii examenelor și concursurilor.

În cele 224 de pagini, sînt prezentate unele consecințe imediate ale acțiunii factorilor traumatici (luxații și fracturi) asupra membrelor superioare și inferioare. Fiecare din cele 8 capitole ale lucrării prezintă noțiuni de semiologie, fiziopatologie, histopatologie, precum și evoluția, complicațiile și tratamentul specific luxațiilor și fracturilor, localizate la diferitele segmente ale membrelor superioare și inferioare.

Pentru a ușura înțelegerea patologiei posttraumatice a membrelor, noțiunile de clinică sînt completate cu o bogată iconografie, reprezentată de cele 104 radiografii din text. Atît pentru diagnostic cît și pentru corectitudinea tratamentului ortopedic, examenul radiologic este absolut indispensabil în activitatea medicului practician. Radiografiile selecționate de autor și incluse în lucrare, semnificative pentru fiecare din variatele forme clinice de fracturi, ușurează în mare măsură studiul ortopediei și chirurgiei membrelor.

Prin conținutul valoros al lucrării, determinat de o bună documentare a autorului și de o prezentare sistematică și didactică, ea se adresează în principal studenților care studiază chirurgia și ortopedia, sau pregătesc concursurile de externat și internat în medicină, dar și medicului în general (indiferent de specialitatea sa) care în practica medicală poate fi solicitat să acorde ajutor de urgență în cazul traumatismelor extremităților, care survin frecvent astăzi, atît în procesul muncii, cît și în afara lui.

O. Popescu

* Cartea se află în biblioteca U.S.S.M.

Scanned with OKEN Scanner

INHALT

Seite

• **LEITARTIKEL**

Kriterien für die Qualität der Arbeit in einem Spital 721

• **ALLGEMEINREFERATE**

Anca Valeriu — *Wirkungsmechanismus der Antibiotika. Gegenwärtige Angaben* 723

• **KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN UND LABORFORSCHUNGEN**

P. Lepădat — *Allergischer Darminfarkt* 733

• **WIEDERAKTUALISIERUNGEN**

D. Rebedea — *Duodenitiden* 737
J. Bittner — *Lebensmittelvergiftungen mit Cl. perfringens* 743

• **THERAPEUTIK**

L. Păun — *L-DOPA in der Behandlung des Leberkomas* 755

• **AKTUALITÄTEN**

P. Diosi — *Aktualitäten in der Zytomegalie-Krankheit* 757

• **PANORAMMA DER ITALIENISCHEN MEDIZIN**

• **REZENSIONEN**

• **REFERATE**

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

• **ОТ РЕДАКЦИИ**

Критерии для оценки качества работы больниц . 721

• **ОБЩИЕ РЕФЕРАТЫ**

Анка Валериу — *Механизм действия антибиотиков. Современные данные* 723

• **КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

П. Лепэдат — *Аллергический кишечный инфаркт* . 733

• **ВОПРОСЫ РЕАКТУАЛИЗАЦИИ**

Д. Ребедя — *Дуодениты* 737
Ж. Биттнер — *Пищевые токсикоинфекции, вызываемые C. perfrigens* 743

• **ВОПРАСЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Л. Пэун — *Лечение печеночной комы препаратом L.-DOPA* 755

• **НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ**

П. Диоси — *Новые данные а области раковой болезни* 757

• **ОБОЗРЕНИЕ ИТАЛЬЯНСКОЙ МЕДИЦИНЫ**

• **РЕЦЕНЗИИ**

• **РЕФЕРАТЫ**

Scanned with OKEN Scanner

VIAȚA MEDICALA Nr. 16/1972

SUMAR

Pag.

● **EDITORIAL**

Criterii pentru calitatea muncii unui spital 721

● **REFERATE GENERALE**

Anca Valeriu — *Mecanismul acțiunii antibioticelor. Date actuale* . 723

● **STUDII CLINICE ȘI DE LABORATOR**

P. Lepădat — *Infarctul alergic intestinal* 733

● **REACTUALIZĂRI**

D. Rebedea — *Duodenitele* 737
J. Bittner — *Toxiinfecțiile alimentare cu C. perfringens* 743

● **TERAPEUTICĂ**

L. Păun — *L. DOPA în tratamentul comei hepatice* 755

● **ACTUALITĂȚI**

P. Diosi — *Actualități în boala citomegalică* 757

● **PANORAMA MEDICINEI ITALIENE**

● **RECENZII**

● **REFERATE**

TAXELE POȘTALE PLĂTITE ÎN NUMERAR PENTRU ANUL 1972, CONFORM APROBĂRII D.P.D.P Nr. 10/5169/1971

EDITURA MEDICALĂ

I.P.I. — c. 1631

44 700

Lei 6